

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 734**

51 Int. Cl.:
A61K 8/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05855125 .0**
96 Fecha de presentación: **21.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1830785**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

54 Título: **COMPOSICIONES ORALES QUE CONTIENEN CAMELIA OXIDADA.**

30 Prioridad:
23.12.2004 US 639169 P
24.10.2005 US 256776

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.02.2012

73 Titular/es:
Colgate-Palmolive Company
300 Park Avenue
New York NY 10022-7499, US

72 Inventor/es:
BOYD, Thomas;
GAFFAR, Abdul y
VISCIO, David

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 373 734 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 orales que contienen *Camelia* oxidada.

La presente invención se refiere a una composición oral, en particular para al menos eliminar la placa dental e inhibir el depósito de placa dental dentro de la cavidad bucal de un sujeto humano u otro animal.

5 Antecedentes de la invención

La placa dental es una película biológica que se adhiere al diente y otras superficies bucales, particularmente en el margen gingival. La placa dental es cohesiva y muy resistente a ser eliminada de los dientes y/o superficies bucales. La placa dental comprende glucanos, que son polisacáridos insolubles que proporcionan placa con sus propiedades cohesivas. La enzima bacteriana glucosiltransferasa transforma el azúcar de la dieta en glucanos. La placa se mineraliza formando un depósito duro denominado sarro, que se vuelve un irritante local para las encías, causando gingivitis.

Los tratamientos actuales para eliminar y prevenir la formación de placa incluyen cepillar los dientes con una pasta dental abrasiva y/o antibacteriana, uso de seda dental y otros diversos tratamientos. La eficacia de tales tratamientos depende de diversos factores entre los que se incluyen la cantidad de placa presente. Aunque las técnicas actuales para eliminar o impedir la formación de placa en los dientes y tejidos bucales son adecuadas para su uso pretendido, están sometidas a mejoras.

El documento US-A-5.538.715 describe una composición oral antiplaca antibacteriana que incluye triclosan y un agente activador del carácter antibacteriano.

El documento EP-A-0449332 describe inhibidores de glucosiltransferasa que contienen como ingrediente activo un extracto de hojas de té fermentadas.

El documento CN-A-1299818 describe el té-flavona como un compuesto flavonado del té.

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona una composición para el cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 1.

Se ha descubierto que la composición de esta invención aporta ventajas frente a las composiciones para el cuidado bucal conocidas en la técnica, que incluyen uno o más de un activador de la inhibición de la película bacteriana unida a los dientes; y que activa la eliminación de película bacteriana de los dientes. Usos, ventajas y realizaciones adicionales de la presente invención son evidentes a partir de la descripción desarrollada en este documento.

Descripción detallada de la invención

Las composiciones orales de acuerdo con la presente invención comprende un extracto obtenido de tejido semi-oxidado de un miembro del género *Camelia*. En varias realizaciones, el uso de un extracto de este tipo de tejido de *Camelia* semi-oxidada y un copolímero de ácido o anhídrido maleico con metilviniléter como un agente activador en una composición oral para la administración oral tópica inhibe la formación o acumulación de película bacteriana (por ejemplo, placa) de los dientes y de las superficies bucales y/o ayudar a la disminución de bacterias de los dientes y las superficies bucales. La composición oral puede incluir también opcionalmente un agente antibacteriano y un agente solubilizante. Las composiciones orales son adecuadas para su uso por sujetos humanos y otros animales.

La presente invención proporciona adicionalmente composiciones para el cuidado bucal por administración o aplicación o empleo en un sujeto humano u otro animal.

La presente invención, en varias realizaciones, proporciona composiciones orales para tratar y/o inhibir depósitos de bacterias (por ejemplo, placa) en la cavidad bucal, tal como en los dientes y en las encías. La composición oral puede estar presente en varias formas diferentes. Por ejemplo, la composición oral puede ser al menos la de un dentífrico, pasta, gel, hilo dental, cinta, polvos, enjuagues bucales, colutorios, endurecedor dental, película bucal, composición anti-sarro, composición antibacteriana, película, suspensión y grageas.

La presente invención proporciona composiciones orales que comprenden un extracto derivado de tejidos vegetales semi-oxidados, siendo o incluyendo preferiblemente hojas, del género *Camelia*, preferiblemente *Camelia sinensis*. Puede usarse cualquier variedad, forma o subespecies de *C. sinensis* y estos pueden seleccionarse a partir de cualquier taxón subespecífico de la misma, cuyos ejemplos preferidos son: *C. sinensis* var. *assamica*, que incluye, por ejemplo, la anterior *C. assamica* y la var. *kucha*; *C. sinensis* var. *cambodiensis*, que incluye, por ejemplo, la anterior subespecie *lasiocalyx* y la var. *Shan*; *C. sinensis* var. *dehungensis*; *C. sinensis* var. *pubilimba*; y *C. sinensis* var. *sinensis*, que incluye, por ejemplo, las anteriores var. *bohea*, *macrophylla*, *parvifolia*, y *waldenae*. En una realización preferida, el extracto de *Camelia* se elaborará a partir de tejido o tejidos semi-oxidados de *C. sinensis* var. *assamica*, *C. sinensis* var. *cambodiensis* o *C. sinensis* var. *sinensis*; en una realización preferida, el extracto se elaborará a partir de tejido o tejidos semi-oxidados de *C. sinensis* var. *assamica* o *C. sinensis* var. *sinensis*; en una realización preferida, el extracto se elaborará a partir de tejido o tejidos semi-oxidados de *C. sinensis* var. *sinensis*.

El extracto de *Camelia* puede derivarse de una variedad de diferentes tejidos semi-oxidados de miembros del género *Camelia*, con su asociada subtaxa, tal como una o más de semi-oxidadas: hojas, yemas foliares; flores, capullos; tallos, ramitas; tallo, ramita y corteza de los árboles; raíces; corteza de la raíz; y otras partes aéreas y reproductivas. Se usarán, preferiblemente, hojas semi-oxidadas, yemas foliares o ambas. Se usarán, preferiblemente, hojas semi-oxidadas.

El tejido o los tejidos de *Camelia* usados para la producción de tejidos semi-oxidados se procesan generalmente de acuerdo con el siguiente procedimiento ejemplar. Aunque el siguiente procedimiento tradicional se describe con referencia a hojas, pueden procesarse de forma similar otros tejidos, y pueden sustituir o suplementar otras técnicas no tradicionales en las etapas descritas más adelante; por ejemplo, puede emplearse el vacío para ayudar en las etapas de deshidratación. Como aquí se utiliza, el té oxidado o semi-oxidado incluye cualquier tipo de tejidos de *Camelia* oxidada o semi-oxidada.

Como se refiere en el presente documento, el término “oxidación” se refiere principalmente a la oxidación mediante al menos uno de los siguientes procesos: oxidación enzimática; oxidación aérea ambiental; y foto-oxidación ambiental. En una realización preferida, la oxidación se realiza exclusivamente por uno o más de los siguientes procesos: la oxidación enzimática, oxidación aérea ambiental y foto-oxidación ambiental.

Además, aunque la siguiente descripción se refiere a un típico proceso de preparación de té *oolong*, los mismas etapas generales (marchitamiento por el sol, ajado a la sombra, laminación, “fermentación” y secado) pueden ser empleadas para formar cualquier té oxidado, que incluye otros tés semi-oxidados, por ejemplo, de tipo *pouchong* así como tés oxidados de forma sustancialmente completa, por ejemplo, tés rojos, es decir tés “negros” occidentales. Los tés oxidados de forma completa o sustancialmente completa han sido oxidados en más del 90%, por ejemplo, por encima del 95%, no son considerados, generalmente, tés “semi-oxidados” útiles en el presente documento. En el caso de los tés semi-oxidados menos oxidados, se reduciría el tiempo tenido en cuenta para las etapas de marchitamiento al sol, ajado a la sombra, laminación y “fermentación” que se describen a continuación; en el caso de tés más oxidados, el tiempo tenido en cuenta para esta etapas se incrementaría, por ejemplo, la producción de té rojo/negro supone normalmente aproximadamente 12-24 horas de ajado a la sombra y aproximadamente 1-4 horas de “fermentación”.

Las hojas se cosechan mientras son verdes. En algunos casos en los que va a elaborarse un té semi-oxidado, por ejemplo *oolong*, sólo se seleccionan para su procesado las hojas verdes más maduras (que son más grandes, más gruesas y más parafinadas. Las hojas de té recién cosechadas son marchitadas al sol durante aproximadamente 30-60 minutos (o en algunos casos durante hasta aproximadamente 3 horas). Las hojas marchitadas al sol son después ajadas a la sombra. Se someten a la sombra (normalmente en interiores) y se sitúan sobre, por ejemplo, bateas de bambú y suavemente agitadas, por ejemplo, agitando manualmente las hojas, un gran puñado al mismo tiempo, si no agitando enérgicamente las bateas (aproximadamente una vez por hora), dando como resultado el “majado” del borde de las hojas e incluso la circulación de aire seguido de secado en continuo a la sombra. Alternativamente, las hojas pueden ser “sopladas en seco” con una corriente continua de aire templado para efectuar el ajado a la sombra. El proceso de ajado a la sombra dura aproximadamente 5 a 8 horas, al final del cual el té retiene de aproximadamente 55% a aproximadamente 60% de su contenido de agua original.

Las hojas ajadas a la sombra son después laminadas y después se dejan reposar brevemente al aire ambiental. Primero, las hojas se laminan, mecánicamente o a mano, para comenzar la compactación y el conformado de ellas (por ejemplo, en trenzas) y opcionalmente comenzar a cortarlas. El proceso de laminación rompe las paredes celulares de las hojas, provocando la liberación de aceites y jugos que revisten y/o se difunden por la masa de la hoja. Estos aceites y jugos pueden oxidarse entonces fácilmente durante la etapa de “fermentación”. Preferiblemente, la laminación se realizará en un entorno en el que la temperatura es de aproximadamente 20 a 25°C y la humedad relativa es de aproximadamente 90-95%, de manera que la masa de la hoja no llega a resecarse. Las hojas laminadas se colocan en bateas para reposar. El reposo permite que las hojas se enfríen y da como resultado un pequeño grado de secado. Cada reposo dura típicamente alrededor de 15-20 minutos. La etapa de laminación-reposo puede repetirse, por ejemplo durante un total de aproximadamente tres ciclos.

Las hojas laminadas son después “fermentadas” (es decir, se deja que se oxiden): se colocan en bateas o en cubetas y se mantienen, durante hasta aproximadamente 1 hora, en un entorno que está típicamente a una temperatura de aproximadamente 10-40°C, más típicamente a aproximadamente 20-25°C. La “fermentación” se detiene entonces. Para efectuar esto, las hojas “fermentadas” se calientan por tostación, o alternativamente por caldeo en vasija, por ejemplo en aproximadamente 5-15 minutos o menos, para elevar rápidamente la temperatura de las hojas a un nivel, por ejemplo entre aproximadamente 50 y 100°C, en el que las enzimas catabólicas en la hoja son desnaturalizadas. Tales enzimas incluyen polifenoloxidasas (EC 1.10.3.1) y otros.

En un proceso alternativo, puede alterarse el orden de las etapas anteriormente descritas de manera que o continúa la etapa de fermentación o se combina con la etapa de ajado a la sombra, en cuyo caso la laminación (una o más veces) es seguida de la etapa de secado final, que se describe más adelante; en un proceso alternativo de este tipo, la agitación de las hojas durante el ajado a la sombra puede ser mucho más enérgico, dando como resultado el machacado y triturado de las hojas, por ejemplo a mano.

Las hojas laminadas “fermentadas” se secan después hasta aproximadamente 4% a aproximadamente 8% del contenido en agua original. En esta etapa, las hojas se tuestan en un secador mecánico o en una máquina de tostación, aunque también puede usarse alternativamente para lo mismo el caldeo en vasija. Entonces se desparraman en bateas hasta que se enfríen. Las hojas enfriadas pueden recaldearse o reenfriarse una vez o dos veces más para obtener el contenido de baja humedad deseado. El té oolong resultante puede extraerse usando cualquier técnica de extracción conocida para proporcionar un extracto útil en la presente invención. Por ejemplo, las técnicas de extracción que pueden usarse incluyen cualquier adecuada extracción acuosa o extracción con disolvente orgánico. Las técnicas de extracción preferidas utilizan agua, metanol, agua/metanol, diclorometano y metanol:THF. Puede usarse cualquier otra técnica adecuada de extracción, tal como destilación con vapor y extracción con fluido supercrítico.

El tejido de *Camelia* es oxidado al menos un 5%; preferiblemente aproximadamente un 10% o más; preferiblemente aproximadamente 15% o más; preferiblemente aproximadamente 20% o más; preferiblemente aproximadamente 25% o más. Preferiblemente, el tejido *Camelia* es oxidado aproximadamente un 90% o menos; preferiblemente aproximadamente 85% o menos; preferiblemente aproximadamente 80% o menos; preferiblemente 75% o menos; preferiblemente aproximadamente 70% o menos; preferiblemente aproximadamente 65% o menos; preferiblemente aproximadamente 60% o menos. En una realización preferida, la *Camelia* es oxidada aproximadamente un 5% hasta aproximadamente un 90%; preferiblemente aproximadamente un 10% hasta aproximadamente 90%; preferiblemente aproximadamente 15% hasta aproximadamente 85%; preferiblemente aproximadamente 20% hasta aproximadamente 80%; preferiblemente aproximadamente 20% hasta aproximadamente 60%.

Cualquier tipo de tejido o de tejidos de *Camelia* semi-oxidada que incluyen preferiblemente hojas semi-oxidadas, es decir que se han oxidado desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 90%, preferiblemente desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 80%, durante el procesado puede usarse como un material de partida para la preparación de un extracto de *Camelia* de acuerdo con la presente invención. Tales extractos pueden ser obtenidos a partir de cualquiera de los tradicionales té “semi-fermentados”, que incluyen aquellos que pertenecen a las clases tradicionales de los té de tipo “oolong” y los té del tipo “pouchong”, así como otras clases de té cuyas hojas se han procesado para dar como resultado aproximadamente 5% a aproximadamente 90% de oxidación, sin considerar cómo se clasifican tradicionalmente, por ejemplo té blancos (Bai-Cha), té amarillos (Huang-Cha), té azules o verdeazulados (Qing-Cha) o té rojos (Hong-Cha).

Los ejemplos preferidos de té semi-oxidados incluyen té oolong tradicionales y pouchong tradicionales. Los té oolong tradicionales, también llamados té woolong o Wu-Lung, se oxidan de aproximadamente un 10% hasta aproximadamente 80% durante el procesado. Los oolong tradicionales se subclasifican tradicionalmente como té oolong “verdes”, oxidados aproximadamente 10% a aproximadamente 25%, y té oolong “rojos”, también conocidos como té oolong “oscuros”, que han sido oxidados aproximadamente un 25% a aproximadamente un 80%. Los té pouchong tradicionales, también llamados paochung o Bao-Zhong, son té que han sido oxidados aproximadamente un 5% a aproximadamente un 20%, más típicamente aproximadamente un 8% a aproximadamente un 18%. En una realización preferida, se usará un té oolong para preparar un extracto de té de acuerdo con la presente invención; en una realización preferida, se usará un té oolong rojo.

Las modernas clasificaciones gradúan también té semi-oxidados de acuerdo con su grado de oxidación. En una gradación típica, los té se clasifican como aquellos que han experimentado una ligera oxidación (aproximadamente 5% a aproximadamente 20%), oxidación media (aproximadamente 20% a aproximadamente 60%) o fuerte oxidación (aproximadamente 60% a aproximadamente 90%). Ejemplos ilustrativos de tipos normales comercialmente disponibles de té semi-oxidados que caen dentro de estas categorías son:

- Ligera oxidación – oolongs y pouchongs jades;
- Oxidación media – oolongs Tung-Ting, oolongs Huan Jin Gui, oolongs Se Chung, oolongs Shui Hsien/Shu Xian, oolongs Ti-Kuan Yin, oolongs Wu-Yi y oolongs ámbar;
- Fuerte oxidación – oolongs Bai Hao, oolong LiuPao, oolong Mandarin, oolongs Penfun/Ponfeng y oolongs champán.

Otros ejemplos de tipos comunes comercialmente disponibles de té oolong tradicionales incluyen: oolongs Alishan/Kaoshan, oolongs Anxi, oolongs DaHongPao, oolongs Dancong, oolongs Mao Xie, oolongs Qilan, oolongs Tianli, oolongs Zhongshan Baiye y oolongs Poobong Darjeeling. Puede usarse cualquiera de los té semi-oxidados de este tipo. En una realización preferida, un té que ha sido oxidado aproximadamente un 20% a aproximadamente 80% se usará para preparar un extracto de té de acuerdo con la presente invención; preferiblemente se usará un té oolong que ha sido oxidado aproximadamente de 20% a aproximadamente 80%. En una realización preferida, se usará un té de “oxidación media” (nivel de oxidación de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%) para preparar un extracto de té de acuerdo con la presente invención; en una realización preferida, se usará un té oolong que ha sido oxidado desde aproximadamente 20% a aproximadamente 60%.

El extracto de *Camelia* puede estar presente en la composición oral en varias cantidades. Por ejemplo, el extracto de *Camelia* puede estar presente en más que aproximadamente 0,001% en peso, desde aproximadamente 0,001%

hasta aproximadamente 10% en peso, desde aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 8% en peso, desde aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 5% en peso, y desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 2% en peso.

5 Las composiciones orales comprenden adicionalmente un agente activador (AA). El AA es un copolímero aniónico soluble en agua o hinchable que comprende grupos activadores de la distribución y grupos activadores de la retención. Los grupos activadores de la distribución activan la distribución de componentes del extracto de *Camelia* por los dientes y el tejido bucal. Los grupos activadores de retención realzan la retención por los dientes y el tejido bucal de los componentes del extracto de *Camelia*.

10 El AA puede tener un PM (peso molecular) medio de 100 a 1.000.000 o de 1.000 a 1.000.000, y puede estar presente en la composición oral desde 0,0005% a 5% en peso, desde 0,005% a 4% en peso, o desde 0,05% a 3% en peso. El AA es un copolímero aniónico de ácido maleico o anhídrido maleico con metilviniléter. Preferiblemente, el AA puede ser un copolímero de vinilmetiléter/anhídrido maleico (PVM/MA), tal como una cualquiera o más de las formas de GANTREZ® (disponible de ISP de Wayne, N.J.).

15 Como se emplea aquí, el grupo activador de distribución se refiere a uno que une o se enlaza de forma sustantiva, adhesiva, cohesiva o de otro modo el AA, acarreando componentes del extracto de *Camelia*, y el agente opcional antibacteriano, a las superficies bucales (por ejemplo, diente y encía), “distribuyendo” de ese modo el extracto de *Camelia* y el agente antibacteriano opcional a tales superficies. El grupo orgánico activador de la retención, que es generalmente hidrófobo, une, o de otro modo, enlaza los componentes del extracto de *Camelia* y el agente opcional antibacteriano al AA, fomentando de ese modo la retención de estos directamente al AA e indirectamente a la superficie o superficies bucales. En algunos casos, la unión de componentes del extracto de *Camelia* y del agente antibacteriano tiene lugar a través del atrapamiento del mismo por el AA, especialmente cuando el AA es un polímero reticulado, cuya estructura proporciona intrínsecamente los sitios incrementados para tal atrapamiento. La presencia de un elevado peso molecular, resto de reticulación más hidrófobo en el polímero reticulado fomenta todavía adicionalmente el atrapamiento físico de los componentes del extracto de *Camelia* y el agente antibacteriano opcional en o sobre el polímero de AA reticulado.

20 Cuando se elabora la composición oral disolviendo inicialmente un polifosfato y el agente antibacteriano opcional en un humectante y agente tensioactivo y añadiendo de forma incremental el AA a la composición resultante, la solución se vuelve transparente y puede caracterizarse como una “microemulsión”. A medida que se incrementa la cantidad de AA en dicho lugar tal que la composición oral completa contiene al menos aproximadamente 2,2% en peso del mismo, la solución se vuelve turbia y puede caracterizarse como una “macroemulsión”. En tales composiciones de tipo “macroemulsión”, parece que se optimiza el efecto antiplaca del agente antibacteriano opcional.

30 En algunas realizaciones, la composición oral comprende también uno o más agentes solubilizantes para solubilizar el extracto de *Camelia*. El agente solubilizante puede ser cualquier agente solubilizante que es eficaz para solubilizar el extracto de *Camelia*. Por ejemplo, en varias realizaciones el agente solubilizante puede ser al menos el de un tensioactivo oralmente aceptable, aceite aromatizante, alcohol y humectante solubilizante (por ejemplo, propilenglicol).

35 Ejemplos de tensioactivos que pueden ser usados incluyen detergentes sintéticos aniónicos, no iónicos, anfóteros, zwitteriónicos y catiónicos. Los tensioactivos aniónicos incluyen sales solubles en agua de alquilsulfatos con 8-20 átomos de carbono en el radical alquilo (como alquilsulfato sódico), un compuesto monoalquilsulfato con 6-18 átomos de carbono, las sales solubles en agua de monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos que tienen de 8-20 átomos de carbono (tal como lauril-sulfato sódico (pureza >82%) y monoglicérido-sulfonatos sódicos de coco), y alquil-glicósido que es mono[alquil(C₁₂-C₂₂)]-(Glic)1-20], sarcosinatos (como sales de sodio y de potasio de lauroil-sarcosinato, miristoil-sarcosinato, palmitoil-sarcosinato, estearoil-sarcosinato y oleoil-sarcosinato), tauratos, alquil-sulfoacetatos superiores (como lauril-sulfoacetato sódico), isotionatos (como lauroil-isotionato sódico), laureth-carbosilato sódico, dodecilbencenosulfonato sódico y mezclas de los anteriores. Los preferidos son los sarcosinatos ya que inhiben la formación de ácido en la boca debido a la descomposición de los carbohidratos. Los tensioactivos no iónicos incluyen poloxámeros (vendido bajo el nombre comercial PLURONIC); ésteres polioxietilensorbitan (vendidos bajo el nombre comercial TWEEN); etoxilados de alcoholes grasos; condensados de óxido de polioxietileno de alquifenoles; productos derivados de la condensación de óxido de etileno con ácidos grasos, alcoholes grasos, amidas grasas, o alcoholes polihidroxilados; y condensados de poli(óxido de propileno) o poli(óxido de etileno) de alcoholes alifáticos; óxidos de amina terciaria de cadena larga; óxidos de fosfina terciaria de cadena larga; dialquilsulfóxidos de cadena larga; y mezclas de tales materiales. Los tensioactivos anfóteros incluyen betaínas (tal como cocamidopropilbetaína), derivados de aminas alifáticas secundarias y terciarias en los que el radical alifático puede ser una cadena lineal o ramificada y en donde uno de los sustituyentes alifáticos contiene aproximadamente 8-18 átomos de carbono y uno contiene un grupo aniónico solubilizante en agua (como carboxilato, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato), y mezclas de tales materiales. Los tensioactivos zwitteriónicos incluyen derivados de compuestos de amonio, fosfonio y sulfonio cuaternarios alifáticos en los que el radical alifático puede ser una cadena lineal o ramificada y en donde uno de los sustituyentes alifáticos contiene aproximadamente 8-18 átomos de carbono y uno contiene un grupo aniónico solubilizante en agua (como carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato). Los tensioactivos catiónicos incluyen compuestos alifáticos de amonio cuaternario que tienen

una cadena de alquilo larga que contiene aproximadamente 8-18 átomos de carbono (como cloruro de lauril-trimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de diisobutil-fenoxietildimetilbencilamonio, nitrito de alquiltrimetilamonio de coco, fluoruro de cetilpiridinio). Ciertos tensioactivos catiónicos pueden también actuar como antimicrobianos.

- 5 El agente o los agentes solubilizantes pueden estar presentes en diversas cantidades, tal como en una cantidad suficiente para disolver el extracto de *Camelia*, para impedir la precipitación del mismo después de la dilución con la saliva. El agente o los agentes solubilizantes pueden también estar presentes en una cantidad eficaz para incrementar la absorción del agente antibacteriano y de los componentes del extracto de *Camelia* por el tejido dental. El agente o los agentes solubilizantes están presentes preferiblemente de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 50% en peso.

10 Cualquier material aromatizante o endulzante adecuado puede también usarse como un agente solubilizante y realzar la palatabilidad de la composición oral. Ejemplos de constituyentes aromatizantes adecuados son aceites aromatizantes, por ejemplo aceite de menta verde, aceite de hierbabuena, gaulteria, sasafrás, clavo, salvia, eucalipto, mejorana, canela, limón, y naranja, y salicilato de metilo. Agentes endulzantes adecuados incluyen sacarosa, lactosa, maltosa, xilitol, ciclamato sódico, sucralosa, perillartina, AMP (éster metílico de aspartilfenilalanina), sacarina y similares. De forma adecuada, los agentes de sabor y endulzantes pueden comprender, cada uno o juntos, desde aproximadamente 0,1% a 5% más de la preparación. El agente saborizante se cree que ayuda a disolver el agente antibacteriano. También puede usarse una mezcla de sabor fenólica que consiste esencialmente en eucaliptol, timol, salicilato de metilo y mentol.

20 El material de sabor y/o endulzante puede estar presente en una cantidad adecuada. En varias realizaciones, el material de sabor y/o endulzante puede estar presente en una cantidad suficiente para disolver el extracto de *Camelia* e impide la precipitación del mismo después de dilución con saliva. En varias realizaciones, el material de sabor puede estar presente desde aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 50% en peso de un material solubilizante para el agente antibacteriano y/o el extracto de *Camelia* y en una cantidad suficiente para disolver el agente antibacteriano y/o el extracto semi-oxidado en saliva. En varias realizaciones, el sabor puede estar presente desde aproximadamente 0,02% hasta aproximadamente 2% de mezcla de sabor fenólico en una cantidad tal que la relación de agente antibacteriano no catiónico sustancialmente insoluble en agua:sabor fenólico es desde aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:100. En otras varias realizaciones, el material de sabor y/o endulzante puede estar presente en una cantidad eficaz para incrementar la absorción del compuesto antibacteriano y/o de los componentes del extracto de *Camelia* por el tejido dental.

35 La composición oral puede incluir también polioles y ésteres humectantes para ayudar a disolver los componentes del extracto de *Camelia* para permitir la distribución a los dientes y a los tejidos bucales. Pueden usarse cualesquiera polioles y ésteres humectantes adecuados, tal como uno cualquiera o más de: propilenglicol, dipropilenglicol y hexilenglicol; celosolves tales como metilcellosolve y etilcellosolve; aceites y ceras vegetales que contienen al menos aproximadamente 12 átomos de carbono en una cadena lineal, tal como aceite de oliva, aceite de ricino y triestearato de glicerilo; y ésteres tales como acetato de amilo, acetato de etilo y benzoato de bencilo. También puede usarse la vaselina, así como también glicerina, sorbitol, y/o xilitol. Se prefiere el propilenglicol. Como aquí se utiliza, "propilenglicol" incluye 1,2-propilenglicol y 1,3-propilenglicol. Propilenglicol puede estar presente en cualquier cantidad adecuada, tal como una cantidad suficiente para disolver el extracto semi-oxidado y el opcional agente antibacteriano e impedir la precipitación del mismo después de la dilución con saliva.

40 La composición oral comprende opcionalmente una cantidad antiplaca eficaz de uno o más agentes antibacterianos. Puede usarse cualquier agente antibacteriano o antiplaca adecuado. Un agente antimicrobiano oralmente aceptable entre los útiles aquí incluyen difeniléteres halogenados, ésteres benzoicos, carbanilidas halogenadas, 8-hidroxiquinolina y sales de los mismos; fuentes de cinc y de ion estannoso tales como citrato de cinc, sulfato de cinc, glicinato de cinc, citrato de cinc y de sodio y pirofosfato estannoso; compuestos de cobre (II) tal como cloruro, fluoruro, sulfato e hidróxido de cobre (II); ácido ftálico y sales de los mismos tal como ftalato monopotásico de magnesio; sanguinarina; compuestos de amonio cuaternario, tal como cloruros de alquilpiridinio (por ejemplo, cloruro de cetilpiridinio (CPC), combinaciones de CPC con cinc y/o enzimas, cloruro de tetradecilpiridinio, y cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio); bisguanidas, tales como digluconato de clorhexidina, hexetidina, octenidina y alexidina; compuestos bisfenólicos halogenados, tales como 2,2'-metilen-bis-(4-cloro-6-bromofenol); cloruro de benzalconio; salicilanilida, salicilanilidas halogenadas; bromuro de domifeno; yodo; sulfonamidas; bis-biguanidas; compuestos fenólicos tal como fenol y sus homólogos, halofenoles de mono-alquilo y poli-alquilo y de mono-aralquilo y poli-aralquilo, y compuestos bisfenólicos; derivados de piperidina tal como delmopinol y octapinol; extracto de magnolia; extracto de semilla de la uva; timol; eugenol; mentol; geraniol; carvacrol; citral; eucaliptol; catecol; 4-ailil-catecol; resorcinol; y sus derivados, tal como hexil-resorcinol; salicilato de metilo; antibióticos tal como augmentina, amoxicilina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, metronidazol, neomicina, kanamicina y clindamicina; y mezclas de los mismos. Una lista adicional ilustrativa de útiles agentes antibacterianos se proporciona en las patentes de EE.UU. 5.776.435, en la patente de EE.UU. n° 5.681.548, en la patente de EE.UU. n° 5.912.274 y en la patente de EE.UU. 5.723.500.

60 En varias realizaciones, el agente antibacteriano es un difeniléter halogenado, preferiblemente 2',4,4'-tricloro-2-hidroxi-difeniléter (Triclosan). El triclosan puede estar presente en la composición oral en varias cantidades, tal como

desde aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5% en peso, desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5% en peso, o desde aproximadamente 0,25% a aproximadamente 0,35% en peso.

En varias realizaciones, el agente antibacteriano puede ser un agente antibacteriano no catiónico sustancialmente insoluble en agua como se habla de ello en la patente de EE.UU. 5.292.526, titulado "Antibacterial Antiplaque Anticalculus Oral Composition". Tales agentes antibacterianos pueden estar presentes en varias cantidades, tales como aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5% en peso.

La composición oral puede incluir también al menos una composición anti-sarro, tal como una o más de las composiciones anti-sarro enumeradas en la patente de EE.UU. n° 5.292.526 titulado "Antibacterial Antiplaque Anticalculus Oral Composition". En varias realizaciones, la composición anti-sarro incluye uno o más polifosfatos. La composición anti-sarro puede incluir al menos sal de tripolifosfato o hexametáfosfato de metal alcalino o de amonio total o parcialmente neutralizados presentes en la composición oral en una cantidad anti-sarro eficaz. La composición anti-sarro puede incluir también al menos una sal polifosfato, molecularmente deshidratada, lineal, soluble en agua, eficaz en una cantidad anti-sarro. La composición anti-sarro puede incluir también una mezcla de sales de sodio y potasio con al menos una de las cuales presente en una cantidad anti-sarro eficaz como un agente anti-sarro polifosfato. La composición anti-sarro puede contener también una cantidad anti-sarro eficaz de agente anti-sarro de sal polifosfato, molecularmente deshidratada, lineal, presente en una mezcla de sales de sodio y de potasio. La relación de potasio frente a sodio en la composición puede estar en el intervalo de hasta menos que aproximadamente 3:1. El polifosfato puede estar presente en la composición oral en varias cantidades, tal como una cantidad en la que la relación en peso de ion polifosfato frente a agente antibacteriano oscila en exceso desde aproximadamente 0,72:1 a menos que aproximadamente 4:1, o en donde la relación en peso del agente activador antibacteriano frente a ion polifosfato oscila desde aproximadamente 1:6 a aproximadamente 2,7:1, o en donde la relación en peso del agente activador antibacteriano frente a polifosfato oscila desde aproximadamente 1:6 a aproximadamente 2,7:1. Otros agentes anti-sarros útiles incluyen copolímeros de polímeros de policarboxilato y polivinilmetiléter/anhídrido maleico (PVME/MA), tales como GANTREZ®.

Para optimizar la eficacia anti-sarro de la composición oral, los inhibidores contra la hidrólisis enzimática del polifosfato están deseablemente presentes. Tales agentes son una cantidad de una fuente de ion fluoruro suficiente para suministrar desde aproximadamente 25 ppm a aproximadamente 5.000 ppm o desde aproximadamente 25 ppm a aproximadamente 2.000 ppm de iones fluoruro a aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5% en peso, y aproximadamente 0% a aproximadamente 3% de un policarboxilato polimérico aniónico sintético que tiene un peso molecular de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 1.000.000, preferiblemente aproximadamente 30.000 a aproximadamente 500.000.

Las composiciones orales comprenden un vehículo oralmente aceptable. Puede usarse cualquier vehículo oralmente aceptable adecuado, tal como los descritos en la patente de EE.UU. n° 4.894.220 titulado "Antibacterial Antiplaque Oral Composition". Por ejemplo, el vehículo puede incluir una fase acuosa con humectante. En la presente invención, la fase líquida de agua y humectante puede comprender al menos aproximadamente 10% en peso de la composición oral. Además, preferiblemente el humectante comprende propilenglicol (y un agente antibacteriano no catiónico sustancialmente insoluble en agua). El resto de humectante es preferiblemente glicerina y/o sorbitol y/o xilitol. El agua está presente típicamente en una cantidad de al menos aproximadamente 3% en peso; y glicerina y/o sorbitol y/o xilitol típicamente total desde aproximadamente 6,5% a aproximadamente 75% en peso de la preparación oral, más típicamente desde aproximadamente 10% a aproximadamente 75%, y junto con el humectante solubilizante, los componentes humectantes esenciales ascienden típicamente a desde aproximadamente 7% a aproximadamente 80% en peso de la preparación oral. La referencia aquí a sorbitol se refiere al material típicamente como disponible comercialmente en soluciones acuosas de aproximadamente 70%. Cuando la composición contiene un agente antibacteriano no catiónico sustancialmente insoluble en agua, la composición estará preferiblemente exenta de cantidades al menos significativas de polietilenglicol, particularmente de peso molecular medio de aproximadamente 600 o más, ya que polietilenglicol puede inhibir la actividad antibacteriana de un agente antibacteriano no catiónico, incluso cuando otro componente, tal como propilenglicol está presente para efectuar su solubilización.

El vehículo puede ser también una mezcla de agua-alcohol. Generalmente, la relación en peso de agua frente a alcohol está en el intervalo de desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1, preferiblemente desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 10:1 y más preferiblemente desde aproximadamente 4:1 a aproximadamente 6:1. La cantidad total de mezcla agua-alcohol en, por ejemplo, un colutorio está típicamente en el intervalo de desde aproximadamente 70 a aproximadamente 99,9% en peso. El alcohol es un alcohol no tóxico tal como etanol o isopropanol. Un humectante, tal como glicerina, sorbitol o xilitol puede estar presente en una cantidad de desde aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en peso. La composición oral puede contener agua desde aproximadamente 5% a aproximadamente 30% en peso. Los dentífricos líquidos contienen, típicamente, aproximadamente 50% a aproximadamente 85% de agua, pueden contener desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 20% en peso de alcohol no tóxico y pueden contener también desde aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso de humectante, tal como glicerina, sorbitol y/o xilitol. El sorbitol se refiere al material típicamente comercialmente disponible en soluciones acuosas de aproximadamente 70%. El etanol es el alcohol no tóxico preferido. El alcohol ayuda a disolver el agente antibacteriano no catiónico insoluble en agua.

La composición oral puede incluir también un agente espesante. Puede usarse cualquier agente espesante adecuado. Por ejemplo, el agente espesante puede comprender uno o más de: polímeros de carboxivinilo; carrageninas, también conocidas como musgo de Irlanda y, más particularmente, la carragenina de tipo iota; polímeros celulósicos tales como éteres de celulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa (carmelosa), y sales de los mismos (por ejemplo, carmelosa sódica); gomas naturales tales como karaya, xantano, goma arábiga y goma tragacanto; silicato coloidal de aluminio y magnesio, sílice coloidal; y mezclas de los mismos. Uno o más agentes espesantes están opcionalmente presentes en una cantidad total de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 15%, por ejemplo desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% o desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 8% o desde aproximadamente 0,2% a aproximadamente 5% en peso de la composición oral.

Las composiciones de la presente invención comprenden opcionalmente un material activo, que es capaz de funcionar para la prevención o tratamiento de un estado o trastorno del tejido duro o blando de la cavidad bucal. Los activos de cuidado oral, además de aquellos expuestos anteriormente, incluyen agentes blanqueantes, agentes anticaries, agentes de control del sarro, activos periodontales, abrasivos, agentes refrescantes del aliento, agentes de control del mal olor, desensibilizantes dentales, estimulantes salivales, y combinaciones de los mismos. Se comprende que mientras los atributos generales de cada una de las anteriores categorías de activos pueden diferir, puede haber algunos atributos comunes y cualquier material dado puede servir a múltiples propósitos dentro de dos o más de tales categorías de activos.

Los activos útiles en el presente documento están opcionalmente presentes en las composiciones de la presente invención en cantidades seguras y eficaces. Una cantidad "segura y eficaz" de un activo es una cantidad que es suficiente para tener el efecto terapéutico o profiláctico deseado en el sujeto humano o animal inferior a quien el activo es administrado, sin indebidos efectos colaterales adversos (tales como toxicidad, irritación o respuesta alérgica), proporcionado con una razonable relación beneficio/riesgo cuando se usa en la manera de esta invención. La cantidad segura y eficaz específica del activo variará con factores tales como el estado particular del sujeto tratado, el estado físico del sujeto, la naturaleza de la terapia concomitante (si acaso), el activo específico usado, la forma de dosis específica, el excipiente empelado, y el régimen de dosis deseado.

Cualquier fuente de ion fluoruro adecuado puede estar presente en la composición oral, tal como las enumeradas en la patente de EE.UU. n° 5.080.887 y titulada "Antibacterial Antiplaque Anticalculus Oral Composition". Fuentes de iones fluoruro, fosfatasas de ácido e inhibidores de enzima pirofosfatasa, son bien conocidas en la técnica como agentes anticaries. Una fuente de ion fluoruro puede ser ligeramente soluble en agua o puede ser completamente soluble en agua. Se caracterizan por su capacidad para liberar iones fluoruro en agua y por estar libre de reacción indeseada con otros compuestos de la preparación oral. Ejemplos de tales fuentes son las sales y los compuestos de fluoruro de metal inorgánico y/o de amonio tales como, por ejemplo, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de amonio, fluoruro de calcio; un fluoruro de cobre, tal como fluoruro cuproso; fluoruro de cinc; fluoruro de bario; silicofluoruro de sodio, fluorosilicato de amonio, fluorocirconato de sodio; y monofluorofosfato de sodio, mono- y di-fluorofosfato de aluminio y pirofosfato fluorado de calcio y sodio. También pueden usarse fluoruros de amina, que incluyen olaflur (N'-octadeciltrimetilendiamina-N,N,N'-tris-(2-etanol)-dihidrofluoruro). Los preferidos son fluoruro de sodio, fluoruro de amina, fluoruro estannoso, monofluorofosfato sódico (MFP) y mezclas de los mismos.

La cantidad de fuente que proporciona fluoruro es dependiente en alguna extensión después del tipo de fuente, su solubilidad y el tipo o preparación oral, pero estará presente en una cantidad no tóxica, generalmente aproximadamente 0,005 a aproximadamente 3,0% en la preparación. En una preparación dentífrica, se considera satisfactorio por ejemplo, gel dental, pasta de dientes (que incluye crema), polvo dental, o comprimido dental, una cantidad de tal fuente que libera hasta aproximadamente 5.000 ppm de iones F⁻ en peso de la preparación. Puede usarse cualquier mínima cantidad adecuada de tal fuente puede usarse, pero es preferible emplear una cantidad suficiente para liberar aproximadamente 300 a aproximadamente 2.000 ppm, más preferiblemente aproximadamente 800 a aproximadamente 1.500 ppm de ion fluoruro.

La composición oral de la presente invención puede elaborarse mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica para combinar ingredientes para elaborar las composiciones para el cuidado bucal. Ejemplos de los procedimientos que pueden emplearse se desarrollan en: patente de EE.UU. n° 6.403.059, titulada "Methods of Making Dentifrice Compositions and Products Thereof"; Clinical Pharmacology for Dental Professionals (Mosby-Year Book, Inc., 3ª ed. 1989); Mosby's Dental Hygiene: Concepts, Cases and Competencies, (Daniel, Susan J., Harfst and Sherry A. eds., Elsevier Science Health Science Div. 2002); and Ernest W. Flick, Cosmetic and Toiletry Formulations, 2ª ed.).

La presente invención proporciona métodos y procesos de usar las composiciones orales de la presente invención para tratar e inhibir condiciones bucales, tales como depósitos de placa dental en los dientes y tejidos bucales, sarro dental y estados inflamatorios bucales. Además, la presente invención proporciona el envasado comercial de composiciones bucales para distribuir y almacenar las composiciones orales.

Las composiciones orales pueden ser aplicadas al sujeto de cualquier manera adecuada, como se conoce en la técnica. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser aplicadas en la cavidad bucal del sujeto usando un aplicador o dispositivo de distribución adecuado tal como un cepillo, tira dental, película, jeringuilla, cinta, chicle, píldoras o cualquier otro aplicador o dispositivo de distribución que sea conocido en la técnica. Las composiciones

5 pueden emplearse en procedimientos y procesos profilácticos para fomentar y mantener la higiene bucal, el aspecto y la frescura del aliento. Las composiciones orales pueden ser aplicadas de forma repetida al sujeto en un gran número de días de acuerdo con un programa de tratamiento particular para tratar y/o inhibir depósitos de placa dental, depósitos de sarro dental, y estados inflamatorios bucales. Las instrucciones que desarrollan el programa de tratamiento pueden ser proporcionados con los envases comerciales.

La presente invención se ilustra además a través del siguiente o de los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1

Una composición dentífrica de la presente invención se elabora combinando los siguientes ingredientes:

Tabla 1: Composición dentífrica de acuerdo con la presente invención, que incluye copolímero de PVM/MA

INGREDIENTE	% EN PESO
Glicerina	19,0
Sorbitol	21,0
Propilenglicol	0,5
Carboximetilcelulosa	1,1
Carragenina	0,4
Sacarina	0,3
Fluoruro de sodio	0,243
Dióxido de titanio	0,5
PVM/MA	2
Hidróxido de sodio (50%)	1,2
Sílice	21,5
Laurilsulfato sódico	1,5
Sabor	1,0
Extracto de té <i>Oolong</i>	1,0
Agua hasta 100%	

10 El dentífrico resultante es una pasta dental que puede ser aplicada a las superficies orales con un cepillo u otro aplicador.

15 La composición oral de la Tabla 1, que incluye copolímero de PVM/MA, inhibe que la placa se adhiera a las superficies bucales. Fue una sorpresa para los autores de la invención aprender que el copolímero de PVM/MA refuerza el efecto de polifenoles más grandes, más complejos, presentes en el extracto de té semi-oxidado del género *Camelia*. Los polifenoles inhiben la formación de película biológica interfiriendo con la enzima bacteriana glucosiltransferasa, que transforma el azúcar de la dieta en polisacáridos insolubles denominados glucanos. Los glucanos están incluidos en la estructura de la placa dental y hacen la película biológica de la placa cohesiva y muy resistente a ser eliminada de los dientes y otras superficies bucales.

20 Los ejemplos y otras realizaciones descritas aquí son ejemplares y no pretenden ser limitantes en describir el alcance total de las composiciones y procedimientos de esta invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición oral que comprende:
aproximadamente 0,001% a 10% en peso de un extracto de *Camelia* de tejido semi-oxidado, y
un agente activador, en la que el agente activador es un copolímero de ácido maleico o de anhídrido maleico con metilviniléter.
5
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el extracto de *Camelia* es un extracto de té *Oolong*
3. Una composición de acuerdo la reivindicación 1, en la que el extracto de *Camelia* es un extracto de hojas de *Camelia* que han sido oxidadas en un 20% a 60%.
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el extracto de *Camelia* está presente en la
composición oral de 1% a 5% en peso.
10
5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un agente solubilizante.
6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un material seleccionado del grupo que consiste en un humectante, un espesante, una fuente de ion fluoruro presente en una cantidad suficiente para proporcionar de 25 a 2.000 ppm de ion fluoruro, una cantidad eficaz anti-placa de un agente antibacteriano, una
cantidad eficaz anti-sarro de agente anti-sarro, un agente pulidor y mezclas de los mismos.
15
7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un agente antibacteriano.
8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el agente antibacteriano es 2',4,4-tricloro-2-hidroxidifenil-éter.
9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición oral es al menos la de un dentífrico, pasta o gel que comprende una fuente de ion fluoruro presente desde 0,001% a 5%, un humectante presente desde
10% a 30%, agua presente desde 5% a 30% y agente pulidor insoluble en agua presente desde 10% a 30%.
20
10. Una composición oral de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, para uso en eliminar placa dental y/o inhibir el depósito de placa dental dentro de la cavidad bucal.