

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 900**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/34** (2006.01)

**A61Q 11/00** (2006.01)

**A61K 31/05** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06738136 .8**

96 Fecha de presentación: **14.03.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1863432**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.12.2007**

54 Título: **Compuestos antiplaca de 2,4'-dihidroxifenilo 3',5'-disustituidos y composición dentífrica**

30 Prioridad:  
**18.03.2005 US 662991 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**02.08.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**02.08.2012**

73 Titular/es:  
**COLGATE-PALMOLIVE COMPANY  
300 PARK AVENUE  
NEW YORK, NY 10022-7499, US**

72 Inventor/es:  
**SUBRAMANYAM, Ravi**

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

ES 2 385 900 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**

Compuestos antiplaca de 2,4'-dihidroxifenilo 3',5'-disustituidos y composición dentífrica

La presente invención se refiere a una composición oral antiplaca

**Antecedentes de la invención**

5 Un cierto número de estados de enfermedad están asociados con la acción de bacterias en la cavidad oral. La placa dental es un depósito blando que se forma en la superficie de los dientes como un subproducto del crecimiento bacteriano. La gingivitis, una inflamación o infección de las encías y los huesos alveolares, se cree generalmente que está provocada por bacterias y las toxinas formadas como subproductos de las bacterias. Además, la placa proporciona un lugar para la formación de cálculos y sarro. La periodontitis se cree generalmente que se produce cuando la placa sin retirar se endurece en forma de cálculos (sarro), que efectúa los ligamentos periodontales. A medida que continúan constituyéndose la placa y el sarro, las encías comienzan a retroceder, lo que puede conducir a una infección continuada y, potencialmente, a la pérdida de dientes.

15 Para prevenir o tratar estos estados de enfermedad, son incorporados agentes antibacterianos en composiciones de cuidado oral como pastas dentífricas y lavados o aclarados bucales. La aplicación de composiciones antibacterianas en la cavidad oral tiende a retrasar la formación de placa y las infecciones orales relacionadas.

La eficacia antiplaca de los compuestos antibacterianos en una composición dentífrica depende de un cierto número de factores, que incluyen la presencia de otros ingredientes que pueden interferir con su acción. Por ejemplo, ciertos compuestos antibacterianos catiónicos y ciertos compuestos antibacterianos no iónicos pierden su eficacia cuando son formulados con ciertos tensioactivos aniónicos u otros ingredientes activos aniónicos, como fosfatos para el control del sarro. En muchos casos, es preferido usar compuesto antibacterianos que no muestren interacciones adversas con estos componentes aniónicos.

Los extractos de *Magnolia officinalis* (en lo sucesivo "magnolia") y, especialmente, del corcho, contienen compuestos antibacterianos de bifenol que incluyen honokiol y tetrahidrohonokiol. Los extractos se ha encontrado que tienen eficacia antibacteriana cuando son formulados, por ejemplo, en forma de formulaciones de pastas dentífricas.

25 Los extractos preparados a partir de fuentes naturales como magnolia son de composición variable y contienen muchos compuestos distintos de los componentes activos particulares para los que es preparado el extracto. El modo de actividad de los compuestos de extractos no está bien caracterizado, por lo que es imprevisible el modo en que las alteraciones en la estructura de cualquiera de los compuestos del extracto afectarían a su eficacia antibacteriana. Además, la composición de los extractos puede variar de una temporada a otra y entre diferentes regiones geográficas. Como consecuencia, la actividad antibacteriana de los extractos in vivo está lejos de ser la óptima.

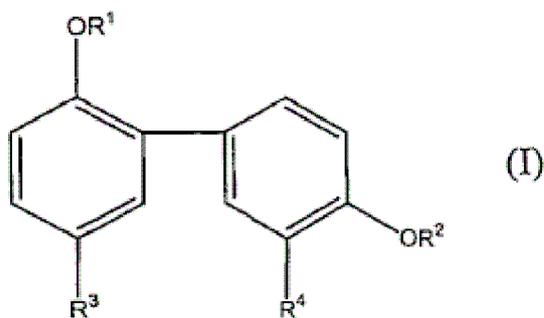
El documento WO 01/85116A describe una composición oral sinérgica antiplaca/antigingivitis.

El documento WO 97/10800A describe una composición oral antiplaca.

**Descripción de la invención**

35 La presente invención proporciona una composición oral antiplaca según la reivindicación 1 y una pasta dentífrica o composición de gel según la reivindicación 11. Las características preferidas se definen en las reivindicaciones dependientes. Una clase de compuestos de 2,4'-dihidroxi- y -dialcoxi-1,1'-bifenilo 3',5'-disustituidos exhibe una acción inhibidora contra una diversidad de bacterias comúnmente encontradas en la cavidad oral. Los compuestos son usados como componentes antiplaca y/o antibacterianos de dentífricos y otras composiciones orales. La invención proporciona diversas composiciones orales que contienen los compuestos y un vehículo oralmente aceptable. En diversas realizaciones, se proporcionan composiciones orales antibacterianas y antiplaca en la forma de una pasta dentífrica o gel, un polvo dental, un lavado bucal o aclarado bucal, una pastilla, una goma de mascar, tira comestible y similares. Los compuestos antibacterianos son convenientemente sintetizados usando etapas convencionales de acoplamiento, alquilación, reducción y desmetilación, aunque pueden ser usados cualesquiera medios de síntesis conocidos o desarrollados en la técnica.

45 La invención proporciona 2,4'-difenoles disustituidos y derivados representados por la estructura:



5 y exclusivos de honokiol y tetrahidrohonokiol. R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente H o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> inferior y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente un grupo alquenoilo o alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, con la condición de que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> no son ambos 2-propenilo ni n-propilo cuando R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos H. Preferentemente, R contiene 1 a 8 átomos de carbono.

10 Se proporcionan composiciones orales antiplaca que contienen un vehículo oralmente aceptable y una cantidad antibacteriana eficaz de al menos un compuesto de estructura (I). En diversas realizaciones, las composiciones contienen de 0,001% a 10% en peso de (I). Sin limitaciones, el vehículo oralmente aceptable puede ser un vehículo líquido; un vehículo en polvo o un vehículo que se disuelve tras entrar en contacto con la saliva y otros componentes del entorno oral. En otras realizaciones, el vehículo puede comprender una base de goma. Las composiciones orales se proporcionan de manera variada en la forma de una pasta dentífrica o gel, un polvo dental, un aclarado bucal, una pastilla, goma de mascar y tira comestible. Otras formas de la composición incluyen, sin limitación, un líquido adecuado para pintar una superficie dental, una galleta, un enjuague o toallita, un implante, una seda dental y formas que sean comestibles o masticables por mamíferos más pequeños, como perros o gatos.

15 En otras realizaciones, la invención proporciona una pasta dentífrica o composiciones de gel que contienen al menos un humectante, al menos un material abrasivo y una composición oral antiplaca como se describió anteriormente. En diversas realizaciones, la pasta dentífrica o composiciones de gel comprenden habitualmente un agente anticálculos como un compuesto de fosfato, alternativamente combinado con policarboxilatos aniónicos sintéticos. En una realización ilustrativa, la pasta dentífrica o composición de gel comprende

20 0,001-5% en peso de compuesto (I);

1-70% en peso de humectante;

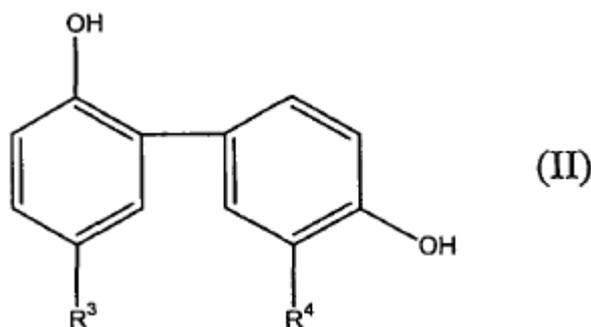
1-70% en peso de compuestos abrasivos;

0,5-2,5% en peso de pirofosfato de tetrasodio (TSPP), y

1-10% en peso de tripolifosfato de sodio (STPP).

25 Las composiciones orales pueden estar provistas con una amplia diversidad de formas como pastas dentífricas, geles dentales, polvos dentales, aclarado bucal, pintura sobre geles, tiras solubles o comestibles, goma de mascar, pastillas y similares. En diversas realizaciones, el tratamiento de superficies orales con composiciones antibacterianas que contienen compuesto (I) conduce a la reducción o eliminación de la placa, a la prevención o tratamiento de gingivitis, a la mejora del mal olor bucal y a la prevención de la enfermedad periodontal.

30 En diversas realizaciones, los compuestos antibacterianos se seleccionan entre una clase de 3',5'-disustituidos-2,4'-dihidroxi-1,1'-bifenilos, representados por la estructura:



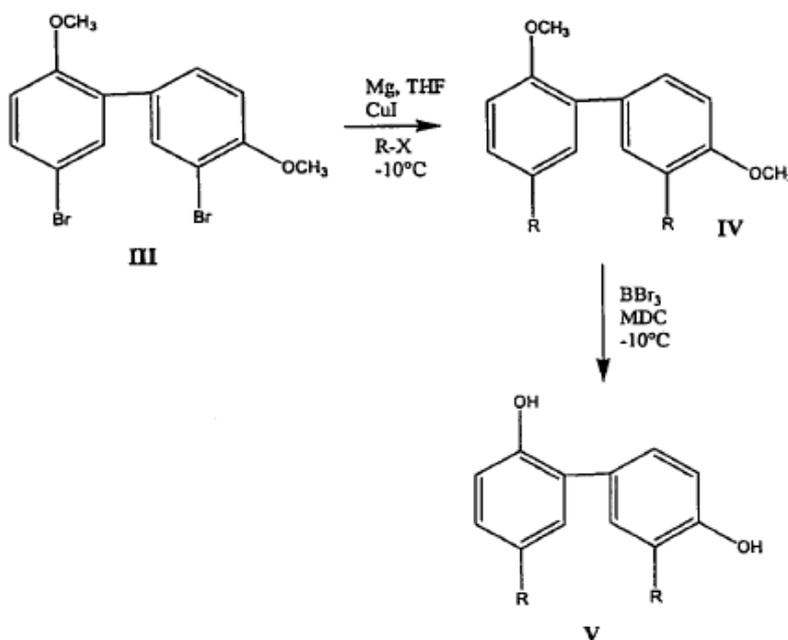
en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente un grupo alquenoilo o alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, con la

condición de que  $R^3$  y  $R^4$  no son simultáneamente 2-propenilo ni n-propilo. La estructura (II) corresponde a la estructura (I) en la que  $R^1$  y  $R^2$  son ambos hidrógeno.

En algunas realizaciones de estructuras (I) y (II); tanto  $R^3$  como  $R^4$  son grupos alquilo. En otras realizaciones, tanto  $R^3$  como  $R^4$  son grupos alquenilo. Todavía, en otras realizaciones, uno de los grupos  $R^3$  y  $R^4$  es un grupo alquilo y el otro es un grupo alquenilo. En diversas realizaciones, los grupos  $R^3$  y  $R^4$  son iguales. En diversas realizaciones, las composiciones orales que contienen compuestos (I) y/o (II) exhiben una eficacia antibacteriana comparable a la de las composiciones que contienen triclosano.

El tamaño y la naturaleza de los grupos alquenilo  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan para conseguir una combinación deseada de solubilidad y biodisponibilidad en los compuestos de estructuras (I) y (II). Los compuestos de estructura (I) y (II) tienden a ser solubles en lípidos: la distribución de los compuestos entre una fase lípida y acuosa se refleja en un valor de log P bien conocido por los expertos en la técnica. En diversas realizaciones, es preferido un valor de log P de 3 a 5. En general, cuanto mayores sean los grupos  $R^3$  y  $R^4$  (es decir, mayor el número de átomos de carbono en los grupos alquilo o alquenilo), mayor es la solubilidad en lípidos y menor la solubilidad en agua. El tamaño de los grupos  $R^3$  y  $R^4$  afecta también al peso molecular y, por tanto, a la cantidad en moles de compuestos (I) o (II) suministrados por una dosis unitaria. En una realización preferida, los grupos  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan de forma que la solubilidad del compuesto (I) en agua es de 1 ppm o más, preferentemente 5 ppm o más y, más preferentemente, 10 ppm o más.

Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden ser sintetizados por cualquier medio conocido o que vaya a ser desarrollado en la técnica. Un ejemplo de síntesis de los compuestos (I) y (II) para las realizaciones en las que  $R^1$  y  $R^2$  son H o metilo se ilustra en el siguiente esquema



Un intermedio de dibromo (II) es alquilado a un intermedio de dimetilo (IV), que es desmetilado para llegar a los compuestos (V). Los compuestos (IV) y (V) del esquema de reacciones corresponden a realizaciones de la estructura (I) y (II), respectivamente, de la invención. El intermedio de dibromo puede ser alquilado, por ejemplo, bajo condiciones convencionales de reacción de Grignard, como se muestra. R-X representa un haluro de alquilo o alquenilo, siendo R como se definió anteriormente para  $R^3$  y  $R^4$  y X representa un halógeno, preferentemente bromo. Cuando se usa un haluro único en la reacción de Grignard, se sintetiza una realización de los compuestos (I) y (II) en la que  $R^3$  y  $R^4$  son iguales. Si se desea, puede ser usada una mezcla de haluros para preparar realizaciones de compuestos (I) y (II) en las que  $R^3$  y  $R^4$  son diferentes. En diversas realizaciones, tiene lugar una desalquilación completa o parcial (mostrada como desmetilación completa) de la estructura (IV) resultante según procedimientos conocidos, ilustrados en el esquema agitanco con tribromuro de boro en cloruro de dimetileno a  $-10^\circ\text{C}$ . Los materiales de partida (III) pueden ser fácilmente sintetizados. En un ejemplo no limitativo, es acoplado p-yodoanisól a ácido 2-metoxifenilborónico para proporcionar un intermedio que es bromado para formar (III). En una realización ilustrativa, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de tetrafenil-fosfato de paladio, carbonato de potasio y un catalizador de transferencia de fases como bromuro de tetrabutil-amonio. La bromación del producto de la reacción de acoplamiento tiene lugar fácilmente, por ejemplo a  $0^\circ\text{C}$  en  $\text{Br}_2$  y dicloruro de etileno.

Otras vías sintéticas no limitativas para compuestos de alquilo y alquenilo de estructuras (I) y (II) se proporcionan en

la Figura 1. En una trayectoria sintética alternativa, un intermedio 10 de dibromo se hace reaccionar con bromuro de alqueno (ilustrado en las realizaciones alternativas de 2-bromopropano 20a y bromuro de crotilo 20b) para preparar los compuestos de alqueno 30a y 30b en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son metilo. Como se muestra, los compuestos de alqueno 30a y 30b pueden ser reducidos para formar los correspondientes compuestos de alquilo 40a y 40b, con una desalquilación posterior opcional (ilustrada como desmetilación) hasta un diol 50. En otra trayectoria, el intermedio de dibromo 10 es convertido en un intermedio de dialdehído 60, seguido de condensación de tipo Claisen con una cetona (por ejemplo, acetona) para formar otro intermedio 70 con una cadena de 4 átomos de carbono. Pueden ser usadas otras cetonas para proporcionar cadenas más largas que 4. El enlace doble y el grupo oxo de la cadena lateral intermedia son seguidamente reducidos para formar el compuesto 80 con una cadena de alquilo saturado para R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>. Los grupos alquilo (ilustrados como grupos metilo) pueden ser separados para formar los compuestos 40 b de 2,4'-dihidroxi.

El compuesto antibacteriano de la invención es formulado conjuntamente con un vehículo oralmente aceptable para proporcionar composiciones orales que tienen una diversidad de formas, como se indicó anteriormente. Dependiendo de la forma de la composición, el vehículo oralmente aceptable puede ser un vehículo líquido, un vehículo en polvo, un vehículo sólido soluble, una base de goma, un polímero o polímeros formadores de película, etcétera.

Diversas composiciones de la invención contienen un vehículo oralmente aceptable y una cantidad antibacteriana eficaz de compuesto (I). La cantidad eficaz está en la forma de un compuesto único o una mezcla de compuestos representada por la estructura (I). Puede resultar una mezcla de productos, por ejemplo, a partir de la adición intencionada de compuestos separadamente sintetizados o a partir de la adición de un producto de reacción que contiene una mezcla de patrones de sustitución de los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el "vehículo" se refiere a componentes de las composiciones orales individuales en las que son formulados el compuesto o los compuestos de estructura (I) como un ingrediente activo. En diversas realizaciones, el vehículo abarca a todos los componentes de la composición oral, excepto el compuesto (I) antibacteriano. En otros aspectos, el término se refiere a componentes como ingredientes inactivos, excipientes, vehículos y similares, que son comúnmente conocidos por los expertos en la técnica que funcionan como un vehículo, material de carga u otro ingrediente relativamente inerte. Dicho de otro modo, el término vehículo es usado de diferentes formas dependiendo del contexto. Dependiendo del contexto, las composiciones orales comprenden otros componentes además del compuesto activo (I) y el vehículo. Sin embargo, en todos los contextos, los componentes de las composiciones orales de la invención se pueden dividir en componentes de vehículo y los compuestos antibacterianos (I).

Para ilustrar en un ejemplo no limitativo para el caso de pastas dentífricas, el vehículo se puede decir que es el sistema acuoso/humectante que proporciona una amplia fracción en peso de la composición. Alternativamente, el componente del vehículo de una composición de pasta dentífrica puede ser considerado como los componentes acuosos, humectantes y otros funcionales distintos del sistema antibacteriano. Cualquiera que sea el contexto, el experto en la técnica reconoce que la composición de pasta dentífrica contiene compuestos antibacterianos (I) y un vehículo oralmente aceptable para el compuesto.

Para ilustrar adicionalmente, en un aclarado bucal, el vehículo se considera generalmente que es el componente líquido acuoso/alcohólico en el que están disueltos o dispersados los compuestos antibacterianos (I). En una pastilla soluble, el vehículo se entiende generalmente que comprende el material de matriz sólida que se disuelve lentamente en la boca para las superficies orales en la boca. En las gomas de mascar, el vehículo comprende una base de goma, mientras que en una tira comestible, el vehículo comprende uno o más polímeros formadores de películas.

En todos los ejemplos anteriores, la composición oral, en cualquier forma, incluye compuestos antibacterianos (I), un vehículo adecuado en una forma apropiada y otros materiales activos o funcionales necesarios para proporcionar las composiciones orales con las propiedades deseadas. Se describen seguidamente materiales activos y materiales funcionales.

Además de un vehículo farmacéuticamente aceptable, las composiciones orales de la invención contienen una cantidad antibacteriana eficaz de compuesto (I). En diversas realizaciones, una cantidad antibacteriana eficaz es de 0,001% a 10%, basada en el peso total de la composición oral, por ejemplo, de 0,01% a 5% o 0,1% a 2%. La cantidad eficaz variará dependiendo de la forma de la composición oral. Por ejemplo, en pastas dentífricas, geles dentales y polvos dentales, una cantidad eficaz es habitualmente de al menos 0,01% y, más preferentemente, al menos 0,05. En algunas realizaciones preferidas, el compuesto (I) está presente en una pasta dentífrica, gel o polvo a un nivel de 0,1% o más, para conseguir un nivel deseado de actividad antibacteriana. Normalmente, el compuesto (I) es formulado a 5% o menos, preferentemente 2% o menos y, más preferentemente, 1% o menos. Pueden ser usadas las concentraciones en el extremo superior de estos límites, pero a veces son menos preferidas por razones económicas. En diversas realizaciones, la eficacia óptima se consigue de 0,1% a 1%, especialmente de 0,1% a 0,5% o 0,1% a 0,3%, en que todos los porcentajes están basados en el peso total de la composición oral. Las cantidades usadas en geles dentales, polvos dentales, gomas, tiras comestibles y similares son comparables con las usadas en pastas dentífricas.

En lavados y aclarados bucales, una cantidad antibacteriana eficaz de (I) está normalmente en el lado inferior de los intervalos anteriores. Normalmente, el compuesto (I) es usado a un nivel de 0,001% (o 10 ppm) hasta 1% o menos. Preferentemente, el compuesto (I) está a 0,5% o menos o 0,2% o menos. Preferentemente es 0,01% (100 ppm) o más. En diversas realizaciones, el compuesto (I) está presente de 0,03 a 0,12% en peso.

5 Las aseveraciones de la presente memoria descriptiva para la estructura (I) son aplicables también a la estructura (II), que ilustra una realización de especies de la estructura (I) en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos un átomo de hidrogeno. Además del compuesto antibacteriano (I), está incluido un cierto número de ingredientes activos y materiales funcionales en diversas composiciones de la invención. Estos materiales incluyen, sin limitación, abrasivos, humectantes, tensioactivos, agentes anticáculos, espesantes, modificadores de la viscosidad, agentes anticaries, 10 sabores, colorantes, agentes antibacterianos adicionales, antioxidantes, componentes anti-inflamación, etcétera. Son usados para las pastas, geles, aclarados, gomas, pastillas, tiras y otras formas de las composiciones orales de la invención según métodos conocidos.

En diversas realizaciones de la presente invención, cuando el vehículo de la composición de cuidado oral es sólido o una pasta, la composición oral comprende preferentemente un material abrasivo dentalmente aceptable, que sirve 15 para pulir el esmalte dental o proporcionar un efecto blanqueante. Ejemplos no limitativos incluyen abrasivos de sílice como geles de sílice y sílices precipitadas. Las realizaciones comerciales incluyen ZEODENT® 115, comercializado por J. M. Huber y SYLODENT® XWA, SYLODENT® 783 o SYLODENT® 650 XWA de la sucursal Davison Chemical Division de la empresa W. R. Grace & Co. Otros abrasivos dentífricos útiles incluyen, sin limitación, metafosfato de sodio, metafosfato de potasio, fosfato de tricalcio, fosfato de dicalcio dihiratado, silicato de 20 aluminio, alúmina calcinada, bentonita u otros materiales silíceos, o sus combinaciones.

El abrasivo está presente en una cantidad eficaz. En las realizaciones en las que la composición oral es un sólido o está en forma de pasta, el material abrasivo está presente generalmente de 10% a 99% de la composición oral. En ciertas realizaciones, el material para pulir está presente en cantidades que varían en el intervalo de 10% a 75% (por ejemplo, 10% a 40% ó 15% a 30%) en una pasta dentífrica y de 70% a 99% en un polvo dental.

25 Todavía, en realizaciones adicionales, una composición de la invención comprende al menos un humectante, útil por ejemplo para prevenir el endurecimiento de una pasta dentífrica tras ser expuesta al aire. Puede ser usado cualquier humectante oralmente aceptable, incluidos, sin limitación, alcoholes polihidroxilados como glicerina, sorbitol, xilitol y PEG de bajo peso molecular. La mayoría de los humectantes funcionan también como edulcorantes. Están presente opcionalmente uno o más humectantes en una cantidad total de 1% a 70%, por ejemplo, 1% a 50%, 2% a 25% o 5% 30 a 15% en peso de la composición.

Todavía, en una realización adicional, una composición de la invención comprende al menos un tensioactivo, útil, por ejemplo, para compatibilizar otros componentes de la composición y proporcionar así una estabilidad mejorada, para ayudar a limpiar la superficie dental a través de la detergencia y para proporcionar espuma tras la agitación, por ejemplo, durante el cepillado con una composición dentífrica de la invención. Puede ser usado cualquier tensioactivo 35 oralmente aceptable, la mayoría de los cuales son aniónicos, no iónicos y anfóteros. Los tensioactivos aniónicos adecuados incluyen, sin limitación, sales solubles en agua de alquil C<sub>8-20</sub>-sulfatos, monoglicéridos sulfonados de ácidos graso C<sub>8-20</sub>, sarcosinatos, tauratos y similares. Normalmente se usan sales liberadores de fluoruro solubles en agua. Ejemplos ilustrativos de estas y otras clases incluyen lauril-sulfato de sodio, como-monoglicérido-sulfonato de sodio, lauril-sarcosinato de sodio, lauril-isetionato de sodio, laureth-carboxilato de sodio y dodecil-bencenosulfonato de sodio. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen, sin limitación, poloxámeros, ésteres de polioxi-etileno-sorbitán, etoxilatos de alcoholes grasos, etoxilatos de alquilfenol, óxidos de aminas terciarias, óxidos de fosfinas terciarias, dialquil-sulfóxidos y similares. Los tensioactivos anfóteros adecuados incluyen, sin limitación, derivados de aminas alifáticas secundarias y terciarias de C<sub>8-20</sub> que tienen un grupo aniónico como carboxilato, sulfato, sulfonato, fosfato o fosfonato. Un ejemplo adecuado es cocoamidopropil-betaína. Están presentes opcionalmente uno o más 45 tensioactivos en una cantidad total de 0,01% a 10%, por ejemplo, 0,05% a 5% o 0,1% a 2% en peso de la composición.

En otra realización, la composición comprende un agente anti-cálculos oralmente aceptable. Pueden estar presentes uno omás de estos agentes. Los agentes anti-cálculos adecuados incluyen, sin limitación, fosfatos y polifosfatos (por ejemplo, pirofosfatos), ácido poliaminopropanosulfónico (AMPS), trihidrato de citrato de zinc, polipéptidos como poli(acidos aspártico y glutámico), poliolefina-sulfonatos, poliolefina-fosfatos, difosfonatos como azacicloalcano-2,2-difosfonatos (por ejemplo, ácido azaciclohexano-2,2-difosfónico), ácido N-metil-azaciclopentano-2,3-difosfónico, ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico (EHDP) y etano-1-amino-1,1-difosfonato, ácidos fosfonoalcano-carboxílicos y sales de cualesquiera de estos agentes, por ejemplo, sus sales de metales alcalinos y amonio. Las sales inorgánicas de fosfatos y polifosfatos incluyen ilustrativamente fosfatos monobásicos, dibásicos y tribásicos de sodio, 55 tripolifosfato de sodio (STPP), tetrapolifosfato, pirofosfatos de mono-, di-, tri- y tetra-sodio, dihidrogeno-pirofosfato de disodio, trimetafosfato de sodio, hexametafosfato de sodio y similares, en que el sodio puede estar opcionalmente sustituido por potasio o amonio. Otros agentes anticáculos útiles incluyen polímeros de policarboxilatos. Estos incluyen polímeros o copolímeros de monómeros que contienen grupos de ácidos carboxílicos, como ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido o anhídrido maleico. Ejemplos no limitativos incluyen copolímeros de polivinil-metil-éter/anhídrido maleico (PVME/MA), como los disponibles bajo la marca registrada GANTREZ® de la empresa ISP, Wayne, New Jersey, Estados Unidos de América. Todavía, otros agentes anti-cálculos útiles incluyen agentes 60

secuestrantes que incluyen ácidos hidroxicarboxílicos como ácidos cítrico, fumárico, málico, glutárico y oxálico y sus sales y ácidos aminopolicarboxílicos como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Están presentes opcionalmente uno o más agentes anti-cálculos en la composición en una cantidad total eficaz como anticálculos, normalmente 0,01% a 50%, por ejemplo, 0,05% a 25% o 0,1% a 15% en peso.

- 5 En diversas realizaciones, el sistema anti-cálculos comprende una mezcla de tripolifosfato de sodio (STPP) y pirofosfato de tetrasodio (TSPP). En diversas realizaciones, la relación de TSPP a STPP varía en el intervalo de 1:2 a 1:4. En una realización preferida, el primer ingrediente activo anti-cálculos, TSPP, está presente de 1 a 2,5% y el segundo ingrediente activo anti-cálculos, STPP, está presente de 1 a 10%.

- 10 En diversas realizaciones, el sistema anti-cálculos comprende adicionalmente un polímero de policarboxilato aniónico sintético. En una realización, el policarboxilato aniónico sintético está presente de 0,1% a 5%, En otra realización, el policarboxilato aniónico sintético está presente de 0,5% a 1,5%, lo más preferentemente a aproximadamente 1% de la composición de cuidado oral. En una realización según la presente invención, el sistema anti-cálculos el sistema anti-cálculos comprende un copolímero de anhídrido maleico y metil-vinil-éter, por ejemplo, el producto GANTREZ® S-97 anteriormente expuesto.

- 15 En diversas realizaciones, la relación de TSPP a STPP para el policarboxilato aniónico sintético varía en el intervalo de 5:10:1 a 5:20:10 (o 1:4:2). En una realización, el sistema anti-cálculos de la composición de cuidado oral comprende TSPP, STPP y un policarboxilato como un copolímero de anhídrido maleico y metil-vinil-éter a una relación de aproximadamente 1:7:1. En una realización no limitativa, el sistema anti-cálculos consiste esencialmente en TSPP presente de 0,5% a 2,5%, STPP presente de 1% a 10% y un copolímero de anhídrido maleico y metil-vinil-éter presente de 0,5% a 1,5%.

- 20 Todavía, en una realización adicional, una composición de la invención comprende al menos un agente espesante, útil, por ejemplo, para conferir una consistencia deseada y/o una textura en la boca a la composición. Puede ser usado cualquier agente espesante oralmente aceptable, incluidos, sin limitación, carbomeros, también conocidos como polímeros de carboxivinilo, carragenanos, también conocidos como musgo de Irlanda y más particularmente  $\tau$ -carragenano (iota-carragenano), polímeros de celulosa como hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC) y sus sales, por ejemplo, CMC de sodio, gomas naturales como karaya, xantano, goma arábiga y tragacanto, silicato de magnesio-aluminio coloidal, sílice coloidal y similares. Están opcionalmente presentes uno o más agentes espesantes en una cantidad total de 0,01% a 15%, por ejemplo, 0,1% a 10% o 0,2% a 5% en peso de la composición.

- 25 Todavía, en una realización adicional, una composición de la invención comprende al menos un modificador de la viscosidad, útil, por ejemplo, para inhibir la sedimentación o separación de ingredientes o para favorecer la redispersabilidad tras la agitación de una composición líquida. Puede ser usado cualquier modificador de la viscosidad oralmente aceptable, incluidos, sin limitación, aceite mineral, petrolato, arcillas organo-modificadas, sílice y similares. Están opcionalmente presentes uno o más modificadores de la viscosidad en una cantidad total de 0,015 a 10%, por ejemplo 0,1% a 5% en peso de la composición.

- 30 En otra realización, la composición comprende una fuente oralmente aceptable de iones fluoruro. Pueden estar presentes una o más de estas fuentes. Las fuentes adecuadas de iones fluoruro, sales de monofluorofosfato y fluorosilicato y fluoruros de aminas, que incluyen olaflur (N'-octadeciltrimetilenodiamina-N,N,N'-tris(2-etanol)-dihidrofluoruro). Puede ser usada cualquier sal que sea oralmente aceptable, que incluye, sin limitación, sales de metales alcalinos (por ejemplo, potasio o sodio), amonio, estaño e indio, y similares. Normalmente se usan sales solubles en agua liberadoras de fluoruro. Están presentes opcionalmente una o más sales liberadoras de fluoruro en una cantidad para proporcionar un total de 100 a 20.000 ppm, 200 a 5.000 ppm o 5 a 2.500 ppm iones fluoruro. Cuando el fluoruro de sodio es la única sal liberadora de fluoruro presente, puede estar presente ilustrativamente una cantidad de 0,01% a 5%, 0,05% a 1% o 0,1 a 0,5% de fluoruro de sodio en peso en la composición.

- 35 Otros componentes incluyen, sin limitación, sabores, colorantes y otros ingredientes activos como agentes antioxidantes y antiinflamatorios. Los componentes son formulados en forma de composiciones orales según procedimientos conocidos.

- 40 Las pastas dentífricas y geles contiene cantidades importantes de humectantes y habitualmente un compuesto o compuestos abrasivos para la limpieza dental. Son formulados con diversos ingredientes activos, como agentes anticaries, compuesto antiplaca, agentes antiinflamatorios y similares, además del compuesto antibacteriano (I).

- 45 Los aclarados bucales y lavados bucales contienen el compuesto activo (I) en un vehículo líquido como agua o agua/etanol. Generalmente, las composiciones contienen una cantidad principal de disolvente, hasta 98 ó 99% en peso. El compuesto activo (I) es opcionalmente formulado junto con tensioactivos, colorantes, sabores y otros ingredientes activos.

- 50 El vehículo o excipiente oralmente aceptable en una pastilla, gránulo o comprimido es un alcohol polihidroxilado (poliol) sólido no cariogénico soluble en agua como manitol, xilitol, sorbitol, malitol, hidrolizado de almidón hidrogenado, glucosa hidrogenada, disacáridos hidrogenados, polisacáridos hidrogenados y similares en una cantidad de 85% a 95% de la composición total. Pueden ser incorporados emulsionantes como glicerina y

5 lubricantes para formar comprimidos, en cantidades menores de 0,1% a 5% en la formulación del comprimido, gránulo o pastilla para facilitar la preparación de los gránulos de comprimidos y pastillas. Los lubricantes adecuados incluyen aceites vegetales como aceite de coco, estearato de magnesio, estearato de aluminio, talco, almidón y Carbowax. Las gomas no cariogénicas adecuadas incluyen kappa-carragenano, carboximetil-celulosa, hidroxietil-celulosa y similares.

10 La pastilla, gránulo o comprimido puede estar revestido con un material de revestimiento como ceras, goma laca, carboximetil-celulosa, copolímero de polietileno/anhídrido maleico o kappa-carragenano para aumentar adicionalmente el tiempo que tarda el comprimido o pastilla en disolverse en la boca. El comprimido o pastilla sin revestir es de disolución lenta, proporcionando una velocidad de liberación sostenida de ingredientes activos de aproximadamente 3 a 5 minutos. Consecuentemente, las composiciones sólidas de dosis de comprimido, gránulo o pastilla de esta realización proporcionan un período de tiempo de contacto relativamente más largo del diente en la cavidad oral con los ingredientes activos antibacterianos y anti-cálculos de la presente invención.

15 Las formulaciones de gomas de mascar contienen normalmente una base de goma de mascar, uno o más agentes plastificantes, al menos un agente edulcorante y al menos un agente para dar sabor, además del compuesto antibacteriano (I). Es preferentemente una goma sin azúcares.

20 Los materiales de bases de gomas son bien conocidos en la técnica e incluyen bases de gomas naturales o sintéticas para los mismos. Las gomas o elastómeros naturales representativos incluyen chicle, caucho natural, jelutong, balata, gutapercha, lechi caspi, sorva, guttakay, crown gum y perillo, y sus mezclas. Las gomas o elastómeros sintéticos representativos incluyen copolímeros de butadieno-estireno, polisobutileno y copolímeros de isobutileno-isopreno. La base de goma es incorporada en el producto de goma de mascar a una concentración de 10% a 40% y, preferentemente, 20% a 35%.

25 Los agentes plastificantes/suavizantes incluyen, sin limitación, ceras y sus mezclas en cantidades de 0,1% a 5%. El ingrediente de agente edulcorante usado en la práctica de esta invención puede ser seleccionado entre una amplia gama de materiales e incluyen los mismos edulcorantes artificiales y de polioles usados para la preparación de comprimidos, gránulos y pastillas. Los edulcorantes de polioles como sorbitol y malitol están presentes en la composición de goma de mascar de la presente invención en cantidades de 40% a 80% y, preferentemente, 50% a 75%. En una realización no limitativa, un edulcorante artificial está presente en una composición de goma de mascar de la presente invención en cantidades de 0,1% a 2% y, preferentemente, 0,3 a 1%.

30 La invención ha sido anteriormente descrita con respecto a diversas realizaciones preferidas. Se proporciona una descripción adicional no limitativa en los siguientes ejemplos.

### Ejemplos

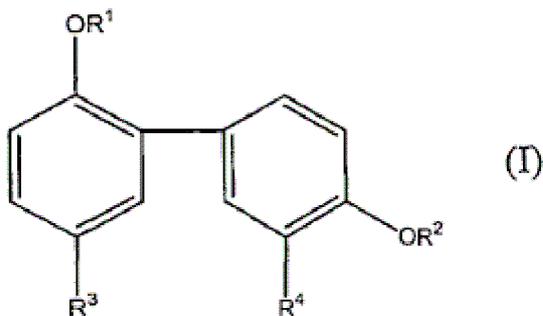
Ejemplo 1 - Síntesis de 3',5-dibutl-2,4'-dimetoxi-1,1'-bifenilo y 3',5-dibutil-2,4'-dihidroxi-,1'-bifenilo

35 A 120°C, se hace reaccionar p-yodoanisol con ácido 2-metoxifenilborónico en presencia de tetrafenil-fosfato de paladio, carbonato de potasio y el catalizador de transferencia de fases bromuro de tatrabutl-amonio para producir 2,4'-dimetoxi-bifenilo (66%) que es seguidamente bromado a 0°C en dicloruro de etileno para producir 5,5'-dibromo-2,4'-dimetoxibifenilo con un rendimiento de 80%. Se hace reaccionar bromuro de n-butilo con el intermedio de dibromo en presencia de magnesio y yoduro cuproso a -10°C para producir con un rendimiento de 50% 3',5-dibutil-2,4'-dimetoxi-1,1'-bifenilo. La desmetilación con tribromuro de boro proporciona 3',5-dibutil-2,4'-dihidroxi-1,1'-bifenilo (rendimiento de 17%).

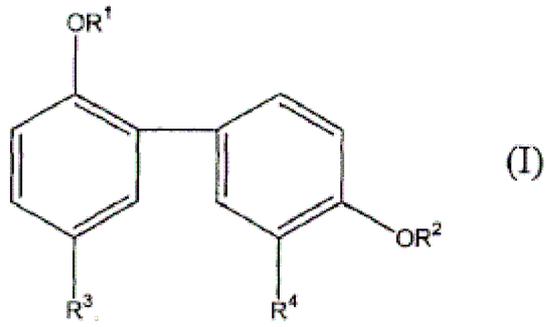
40

## REIVINDICACIONES

1. Una composición oral antiplaca, que comprende un vehículo oralmente aceptable; y una cantidad antibacteriana eficaz de un compuesto de estructura (I)



- 5 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> inferior y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente un grupo alqueno o alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, con la condición de que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> no son ambos 2-propenilo o n-propilo cuando R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos átomos de hidrógeno.
2. La composición según la reivindicación 1, que comprende 0,001% a 10% en peso de (I).
- 10 3. La composición según la reivindicación 1, en la que el vehículo es un vehículo líquido.
4. La composición según la reivindicación 1, en la que el vehículo es un vehículo en polvo.
5. La composición según la reivindicación 1, en la que el vehículo se disuelve tras entrar en contacto con un entorno oral.
- 15 6. La composición según la reivindicación 1, en que la composición está en una forma seleccionada entre una pasta dentífrica, un gel, un aclarado bucal, un polvo dental, una pastilla, un granulado masticable, una goma y una tira comestible.
7. La composición según la reivindicación 1, en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son un átomo de hidrógeno.
8. La composición según la reivindicación 1, en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son un grupo alquilo.
9. La composición según la reivindicación 1, en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen independientemente 1 a 8 átomos de carbono.
- 20 10. La composición según la reivindicación 1, en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen independientemente 4 a 8 átomos de carbono.
11. Una pasta dentífrica o composición de gel, que comprende al menos un humectante; al menos un compuesto abrasivo; y
- 25 una composición oral antiplaca según la reivindicación 1.
12. La composición según la reivindicación 11, que comprende adicionalmente una cantidad antisarro eficaz de un agente anti-cálculos que comprende al menos un compuesto de fosfato.
13. La composición según la reivindicación 11, en la que el agente anti-cálculos comprende pirofosfato de tetrasodio y polifosfato de trisodio.
- 30 14. La composición según la reivindicación 12, en la que el agente anti-cálculos comprende un policarboxilato aniónico sintético.
15. La composición según la reivindicación 14, en la que el policarboxilato aniónico sintético comprende un copolímero de anhídrido maleico con metil-vinil-éter.
16. La composición según la reivindicación 11, que comprende
- 35 0,01-5% en peso de un compuesto de estructura (I):



1-70% en peso de al menos un humectante;

1-70% en peso de al menos un compuesto abrasivo;

0,5-2,5% en peso de pirofosfato de tetrasodio (TSPP), y

5 1-10% en peso de tripolifosfato de sodio (STPP).

17. La composición según la reivindicación 16, en la que la relación en peso de TSPP:STPP es de aproximadamente 1:7.

18. La composición según la reivindicación 16, que comprende adicionalmente un policarboxilato aniónico.

10 19. La composición según la reivindicación 18, en la que la relación de TSPP:STPP:policarboxilato es de aproximadamente 1:7:1.