

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 282**

51 Int. Cl.:  
**A61Q 11/00** (2006.01)  
**A61K 8/97** (2006.01)

12

**TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA**

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05855296 .9**
- 96 Fecha de presentación: **21.12.2005**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1830926**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

54 Título: **Composiciones de orégano para cuidado oral y sus métodos de uso**

30 Prioridad:  
**28.12.2004 US 639763 P**  
**24.10.2005 US 256788**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**08.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**08.11.2012**

73 Titular/es:  
**COLGATE-PALMOLIVE COMPANY (100.0%)**  
**300 Park Avenue**  
**New York NY 10022-7499, US**

72 Inventor/es:  
**WORRELL, CORTNEY L.;**  
**TRIVEDI, HARSH M.;**  
**PANALIGAN, KIMBERLEE y**  
**XU, TAO**

74 Agente/Representante:  
**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 390 282 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 de orégano para cuidado oral y sus métodos de uso.

### Antecedentes de la Invención

5 Las enfermedades periodontales humanas son trastornos inflamatorios que son el resultado de interacciones complejas entre periodontopatógenos y la respuesta inmunitaria del anfitrión. Se cree que hay dos aspectos interrelacionados para la progresión de la enfermedad periodontal, el primero es la activación del sistema inmunitario del anfitrión y el segundo es la producción de radicales de oxígeno y sus metabolitos relacionados. El aumento de producción de radicales de oxígeno puede contribuir al estrés oxidativo, que se cree que está implicado en la enfermedad periodontal.

10 La gingivitis es la inflamación o infección de las encías y los huesos alveolares que sostienen los dientes. Se cree generalmente que la gingivitis es causada por las bacterias de la boca (especialmente las bacterias que promueven la formación de placa) y las toxinas formadas como subproductos de las bacterias. Se cree que la placa y las toxinas bacterianas promueven la inflamación del tejido oral dentro de la boca. La periodontitis es un estado de enfermedad con empeoramiento progresivo en comparación con la gingivitis, donde las encías se inflaman y comienzan a retroceder desde los dientes y se forman cavidades en la retracción, que en última instancia puede dar como resultado la destrucción del hueso y del ligamento periodontal. De este modo, la infección y la inflamación crónicas dan como resultado potencialmente la pérdida subsiguiente de los dientes. Adicionalmente, la inflamación del tejido oral puede ser causada por cirugía, lesión localizada, trauma, o necrosis, o diversos orígenes sistémicos.

20 En general se cree que los componentes celulares implicados en estas enfermedades y afecciones incluyen tejido epitelial, fibroblastos gingivales, y leucocitos circulantes, todos los cuales contribuyen a la respuesta del anfitrión a los factores patógenos generados por las bacterias. Así, la infección bacteriana aumenta la respuesta inmunitaria del anfitrión y disminuye el proceso de curación mediante la generación de especies de radicales libres (especies reactivas del oxígeno) y regula al alza los mediadores inflamatorios que causan daño tisular significativo.

25 Los radicales libres son átomos, iones o moléculas que contienen un electrón no apareado, y como tales son generalmente inestables y muestran una vida media corta. Las especies reactivas del oxígeno (ERO) son producidas durante varios procesos bioquímicos, e incluyen aniones superóxido ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), radicales hidroxilo (OH), y oxidantes que no son radicales tales como el oxígeno singlete ( $^1O_2$ ). La formación de ERO puede ocurrir como parte de muchos procesos celulares incluyendo la respiración mitocondrial, las respuestas celulares inmunitarias, la lesión celular, el calor, la radiación de muchos orígenes, a partir del metabolismo de fármacos y otros productos químicos. Las ERO son altamente reactivas y modifican importantes macromoléculas celulares. Las ERO inician o aceleran los procesos de enfermedad.

30 En un ejemplo, las ERO se generan durante la inflamación por leucocitos fagocíticos, tales como los neutrófilos activados que producen un "estallido oxidativo" de los radicales superóxido, que se cree que son un factor esencial para producir el efecto citotóxico de los neutrófilos activados. Además, los superóxidos pueden ser producidos por las células endoteliales fisiológicamente por reacción con óxido nítrico, un regulador fisiológico, formando peroxinitrito, ONOO<sup>-</sup> que puede deteriorarse y dar lugar a radicales hidroxilo, OH. Otras fuentes de oxiradicales son las "pérdidas" de electrones de cadenas de transporte de electrones mitocondriales o del retículo endoplásmico interrumpidas, la síntesis de prostaglandinas, la oxidación de catecolaminas, y la activación plaquetaria.

35 Se cree que las ERO participan en casi todos los procesos de enfermedad y los procesos de envejecimiento. Se cree que el aumento de la formación de ERO en condiciones patológicas causa lesiones celulares a través de la acción de estas moléculas altamente reactivas mediante proteínas de entrecruzamiento, mutagénesis de ADN, y lípidos peroxidantes.

40 Otro aspecto de la respuesta inmunitaria es la producción de diversos mediadores intra- e inter-celulares de la inflamación. Una clase de mediadores estudiados exhaustivamente por su efecto sobre la respuesta inflamatoria son los metabolitos de ácido araquidónico, a saber, prostaglandinas y leucotrienos, que se producen a través de las rutas enzimáticas de la ciclooxigenasa o la lipoxigenasa. Estos metabolitos han estado implicados como mediadores principales en la gingivitis, la periodontitis, la osteomielitis y otras enfermedades inflamatorias.

45 Sería deseable tener un método de tratamiento de un sujeto mamífero que tenga una infección, inflamación, y lesión celular potencial en el tejido oral, destruyendo los patógenos etiológicos de la infección, reduciendo la producción de uno o más mediadores de la inflamación, y reduciendo las especies del oxígeno reactivas de radicales libres para reducir las lesiones celulares del tejido oral para promover la curación.

### Breve compendio de la invención

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

55 La presente invención proporciona por lo tanto un ingrediente activo antibacteriano, antiinflamatorio, y antioxidante para el cuidado oral.

La composición se puede utilizar para reducir la inflamación del tejido oral en la cavidad oral.

La composición para el cuidado oral de la presente invención se puede utilizar en un método para proporcionar uno o más beneficios de salud oral a una cavidad oral de un sujeto mamífero. El método comprende la preparación de una composición para el cuidado oral que comprende un portador aceptable por vía oral; y una cantidad segura y eficaz de un ingrediente activo que comprende uno o más compuestos activos de un extracto de orégano, seleccionándose los compuestos entre carvacrol, timol y ácido rosmarínico. La composición oral se pone en contacto según se prepara con una o más superficies orales de la cavidad oral para proporcionar los beneficios a la misma.

Se ha descubierto que las composiciones y métodos de esta invención proporcionan ventajas sobre las composiciones antibacterianas y antiplaca de la técnica anterior, al proporcionar una composición de cuidado oral para promover múltiples beneficios para el cuidado oral en un solo ingrediente activo. El ingrediente activo comprende uno o más compuestos activos de un extracto de orégano, seleccionándose los compuestos entre carvacrol, timol y ácido rosmarínico. El ingrediente activo es altamente efectivo contra bacterias gram-positivas y gram-negativas implicadas en diversas afecciones y enfermedades de la cavidad oral. Además, la composición para el cuidado oral proporciona efectos antiinflamatorios y antioxidantes a la cavidad oral para promover la curación y para reducir el daño tisular y el envejecimiento. Adicionalmente, la composición oral comprende un ingrediente activo que es natural y está derivado de una fuente botánica. Otros usos, beneficios y realizaciones de la presente invención son evidentes a partir de la descripción expuesta en la presente memoria.

### Descripción detallada de la invención

De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona una composición oral antimicrobiana, antioxidante, anti-inflamatoria muy eficaz que tiene una combinación de uno o más compuestos activos aislados de un extracto de orégano, seleccionándose los compuestos entre carvacrol, timol y ácido rosmarínico.

Las composiciones orales de la presente invención inhiben el crecimiento de varias bacterias orales que están implicadas en la formación de la placa y que causan enfermedades orales. La composición oral de la presente invención se aplica a una o más superficies orales de la cavidad oral, y promueve la salud oral general, incluyendo la inhibición de la formación de placa, gingivitis, periodontitis, halitosis, y similares. Por ejemplo, en una realización de la presente invención, donde una composición de cuidado oral comprende un portador de liberación aceptable por vía oral y una cantidad segura y eficaz del extracto de orégano, seleccionándose los compuestos entre carvacrol, timol y ácido rosmarínico, se ha observado que el extracto de orégano tiene actividad antiinflamatoria, actividad antioxidante, y es altamente eficaz contra bacterias tanto gram-positivas como gram-negativas anaerobias, incluyendo las que forman la placa y causan la halitosis. De este modo, las composiciones orales de la presente invención proporcionan múltiples beneficios para el cuidado oral simultáneamente.

Una ventaja adicional de la presente invención es que los ingredientes activos antibacterianos de diversas realizaciones de la composición de cuidado oral se derivan de ingredientes botánicos que se han utilizado como alimento durante miles de años. Tales extractos son adecuados como ingredientes para el uso diario con un producto de cuidado de higiene bucal, tal como el dentífrico.

Las composiciones de la presente invención comprenden al menos un compuesto activo que se encuentra en un extracto de orégano, seleccionándose los compuestos entre carvacrol, timol y el ácido rosmarínico. Tal como se contempla en la presente memoria, tal "extracto" de orégano es un extracto obtenido de hojas secas, córtex (es decir, corteza), raíz, tallo, flor, o cualquier parte adecuada de una planta de la familia Lamiaceae, preferiblemente del género *Origanum*. Por ejemplo, los extractos adecuados incluyen los de *Origanum vulgare* (comúnmente conocido como "orégano", "orégano silvestre", o "mejorana silvestre"), incluyendo sus sub-especies (*Origanum vulgare* ssp.), *Origanum onites* (comúnmente conocido como "orégano italiano" u "orégano turco"), *Origanum majorana* (comúnmente conocido como "mejorana" o "mejorana dulce") y *Origanum heracleoticum*. *Origanum vulgare* subespecie incluye *O. vulgare* ssp. *vulgare*, *O. vulgare* ssp. *viride*, y *O. vulgare* ssp. *hirtum* (comúnmente conocido como "orégano griego" u "orégano silvestre"). Según se refiere a continuación, "orégano" abarca todas las especies y subespecies adecuadas del género *Origanum*. El término "extracto" también abarca equivalentes sintéticos o semi-sintéticos de tal extracto natural o uno de sus componentes activos. En ciertas realizaciones de la presente invención, el ingrediente activo en la composición oral comprende uno o más compuestos activos, seleccionándose los compuestos entre carvacrol, timol y ácido rosmarínico, que se han aislado a partir de un extracto de orégano que incluye dichos uno o más compuestos activos. En otras realizaciones, el ingrediente activo comprende un extracto de orégano completo. Debe tenerse en cuenta que ciertos extractos de orégano están en portadores lipófilos, tales como el caso de los aceites esenciales, o cuando el extracto se diluye en un portador oleoso. Otros extractos pueden ser parcial o completamente separados de los portadores lipófilos y sólo contienen los compuestos activos del extracto y portadores o disolventes hidrófobos. Los extractos pueden estar en formas líquidas o de polvo seco. Los términos "extracto de orégano" (que incluye una forma del extracto y al menos un compuesto activo) y uno o más compuestos activos de un extracto de orégano se utilizan indistintamente en la presente memoria.

En una realización, el extracto de orégano se obtiene a partir de hojas secas de orégano preparadas mediante la extracción del material vegetal usando un disolvente apropiado. Los disolventes preferidos incluyen metanol, etanol, cloruro de metileno, hexano, ciclohexano, pentano, éter de petróleo, cloroformo, dicloruro de etileno, e

hidrofluoroalcanos, tales como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA-13A). Generalmente, una parte del tejido de la planta (en base seca) se extrae con 5 a 50 partes, preferiblemente de 15 partes a 30 partes de disolvente utilizando un aparato de extracción en el que el disolvente se pone en contacto con la materia vegetal para obtener una pasta concentrada que después se somete a una o más etapas de extracción adicionales con diferentes disolventes para concentrar aún más la pasta obtenida originalmente durante un período de tiempo prolongado, preferiblemente de 6 horas a 1-2 días, más preferiblemente durante aproximadamente 1 día.

Otros métodos de extracción incluyen la destilación con vapor de agua o extracción con fluidos supercríticos. En una realización de la presente invención, el extracto de orégano se aísla por extracción con fluido supercrítico (SFE) utilizando dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). Así, de acuerdo con la presente invención, el orégano o los compuestos activos de orégano se extraen de la planta de orégano mediante cualquiera de una variedad de métodos de extracción adecuados conocidos para un experto en la técnica. Se dice que el orégano contiene más de 30 compuestos, tales como el carvacrol, el timol y el ácido rosmarínico.

Aunque sin limitarse a ninguna teoría a la que esté vinculada la presente invención, se cree que el carvacrol y el timol proporcionan las propiedades antimicrobianas de los extractos de orégano y el ácido rosmarínico proporciona propiedades anti-oxidantes. Sin embargo, como se ha descrito anteriormente, se han identificado más de treinta compuestos activos en el extracto de orégano, que representan un amplio complemento de compuestos que contribuyen a la eficacia en una variedad de áreas y la funcionalidad. Las composiciones orales de la presente invención que comprenden un ingrediente activo de extracto de orégano son eficaces también como agentes anti-inflamatorios.

La "Inflamación" del tejido oral generalmente hace referencia a una respuesta protectora localizada provocada por lesión o destrucción de tejidos, que sirve para destruir, diluir o secuestrar tanto el agente lesivo como el tejido lesionado. En la forma aguda, se caracteriza por dolor, calor, enrojecimiento, hinchazón, y pérdida de función. La inflamación crónica es un proceso lento y caracterizado principalmente por la formación de nuevo tejido conectivo. La inflamación crónica es a menudo una continuación de una inflamación aguda o una forma de inflamación de grado bajo prolongada (tal como la asociada con periodontitis o gingivitis) y generalmente causa daño permanente al tejido. Histológicamente, la inflamación conlleva una serie compleja de sucesos, incluyendo dilatación de las arteriolas, capilares y vénulas, con aumento de permeabilidad y flujo de sangre; exudación de fluidos, incluyendo proteínas plasmáticas, y migración de leucocitos en el locus inflamatorio. La inflamación se corresponde con niveles mejorados de mediadores celulares pro-inflamatorios, o de sustancias que son liberadas por las células, por ejemplo, como resultado de la interacción de un antígeno con un anticuerpo o por la acción de un antígeno con un linfocito sensibilizado.

En la práctica de la invención, la composición oral que comprende dichos uno o más ingredientes activos de orégano se aplican a los sitios de tejido oral inflamado a una concentración que reduce la producción de uno o más mediadores celulares inflamatorios. En diversas realizaciones de la presente invención, el ingrediente activo antiinflamatorio de la composición oral inhibe simultáneamente la acción y/o formación de múltiples mediadores proinflamatorios, por ejemplo, tanto PGE<sub>2</sub> como TNF- $\alpha$ . Cada mediador respectivo generalmente tiene un mecanismo diferente en la patogénesis de una enfermedad.

En diversas realizaciones, las composiciones orales comprenden extracto de orégano, conteniendo dicho ingrediente activo o dichos ingredientes activos a una concentración en la que la producción de uno o más mediadores proinflamatorios, tales como, por ejemplo, PGE<sub>2</sub> disminuye significativamente. Sin embargo, como se reconoce por los expertos en la técnica, una supresión completa de la formación de estos mediadores celulares también es potencialmente perjudicial para el sujeto mamífero, y de acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención, la producción de citoquinas no es totalmente reprimida. Así, en diversas realizaciones, el extracto de orégano se encuentra presente en la composición oral a una concentración que impide la expresión en exceso de uno o más mediadores inflamatorios (que impide un mecanismo intrínseco para la enfermedad crónica), pero aún así permite una producción suficiente de ciertas moléculas mediadoras deseables (que son pleiotrópicas) para mantener la homeostasis y las funciones celulares normales en los niveles basales.

En diversas realizaciones, el extracto de orégano o uno o más de sus compuestos activos se utilizan para preparar composiciones orales, en forma de dentífricos. La concentración del ingrediente activo que contiene al menos un compuesto activo derivado de un extracto de orégano depende de la concentración relativa de los compuestos activos presentes en el extracto, o la pureza de los compuestos y, como tal, se contempla que la cantidad de extracto de orégano o de compuestos activos presentes se pueda variar como reconocen los expertos en la técnica.

En una realización, una composición oral comprende una cantidad segura y eficaz de un ingrediente activo en una cantidad de 0,0001 a 10% en peso. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo está presente en la composición oral a una concentración de 0,001 a 5%. En otras realizaciones, el ingrediente activo está presente de 0,01 a 3%.

En diversas realizaciones, un ingrediente activo que comprende orégano, que proporcionan de ese modo los compuestos activos, está presente en la composición oral. Como se describió anteriormente, el ingrediente activo comprende uno o más compuestos activos aislados de un extracto de orégano, como en otras realizaciones donde el ingrediente activo contiene el extracto de orégano o un derivado del mismo que incluye los uno o más ingredientes

activos. En una realización, una composición oral comprende un ingrediente activo que tiene uno o más compuestos activos (que pueden incluir realizaciones en las que el compuesto o los compuestos activos están contenidos en un extracto de orégano) presentes en la composición oral a una concentración de 0,001 a 3% en peso, más preferiblemente de 0,01 a 3%. En otra realización, los uno o más compuestos activos comprenden menos de 1% de la composición oral, y en ciertas realizaciones están entre 0,001 y 1% en peso. En otras realizaciones, los uno o más compuestos activos comprenden entre 0,01 y 1% de la composición oral, y en otras realizaciones de 0,1 a 0,5% de la composición oral.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona múltiples beneficios de cuidado oral para el cuidado oral a un sujeto mamífero y puede que no haya una necesidad de ingredientes activos adicionales. En una de tales realizaciones, una composición de cuidado oral comprende un ingrediente activo que consiste esencialmente en uno o más compuestos activos de un extracto de orégano. En otra realización, una composición de cuidado oral comprende un ingrediente activo que consiste esencialmente en un extracto de orégano, proporcionando de ese modo los compuestos activos.

La composición para el cuidado oral de la invención comprende un sistema anti-sarro. En ciertas realizaciones, una composición de cuidado oral de la presente invención tiene un ingrediente adicional agente activo además de los uno o más compuestos activos de un extracto de orégano. Los ingredientes activos adicionales no deberían reaccionar con o menoscabar la eficacia y la biodisponibilidad del extracto de orégano o cualquier otro ingrediente de la composición, manteniendo así una composición oral estable y eficaz.

Una sustancia activa opcional es aplicable para la prevención o el tratamiento de una afección o trastorno de tejido duro o blando de la cavidad oral, la prevención o el tratamiento de un trastorno o afección fisiológica, o para proporcionar un beneficio cosmético. En diversas realizaciones, el componente activo es un "componente activo para el cuidado oral" aplicable para tratar o prevenir un trastorno o proporcionar un beneficio cosmético dentro de la cavidad oral (por ejemplo, a los dientes, encía u otro tejido duro o blando de la cavidad oral). En otras realizaciones, el componente activo es un "componente activo sistémico", que es aplicable para tratar o prevenir un trastorno que, en todo o en parte, no es un trastorno de la cavidad oral. De este modo, las composiciones de la presente invención también se pueden usar para el tratamiento o la prevención de trastornos sistémicos, tales como la mejora de la salud sistémica global caracterizada por una reducción en el riesgo de desarrollo de enfermedades sistémicas, tales como enfermedad cardiovascular, apoplejía, diabetes, infección respiratoria severa, neonatos prematuros y de bajo peso (incluyendo la disfunción de la función neurológica/del desarrollo asociado al post-parto), y el aumento del riesgo asociado de mortalidad.

Los componentes activos opcionales para el cuidado oral entre aquellos útiles en la presente memoria incluyen agentes blanqueantes, agentes anticaries, sustancias activas periodontales, abrasivos, agentes para refrescar el aliento, agentes de control del mal olor, desensibilizadores del diente, estimuladores salivares, agentes anti-adherentes, agentes dispersantes de la placa, y combinaciones de los mismos. Se entiende que mientras que los atributos generales de cada una de las anteriores categorías de componentes activos pueden diferir, puede haber algunos atributos comunes y cualquier material dado puede servir para múltiples propósitos dentro de dos o más de tales categorías de componentes activos.

En diversas realizaciones, una composición para el cuidado oral antiplaca, antibacteriana, y anti-inflamatoria de alta eficacia contiene un ingrediente activo que comprende uno o más compuestos activos de un extracto de orégano. Sin embargo, en ciertas realizaciones de la presente invención, se puede incluir un ingrediente antimicrobiano/antibacteriano adicional en las composiciones para el cuidado oral. Si se añaden, los ingredientes activos antiplaca (por ejemplo, antibacterianos) no deberían reaccionar con o menoscabar la eficacia y la biodisponibilidad del extracto de orégano.

Los agentes antibacterianos adecuados para su uso además del extracto de orégano usado en la presente invención incluyen otros extractos botánicos antibacterianos conocidos o compuestos activos aislados de tales extractos. Los ejemplos no limitantes de extractos naturales antibacterianos incluyen los aislados a partir de té verde o té oolong, cúscuta, arándanos y otras plantas de la familia de las *Ericaceae*, madreSelva, semillas de uva, mirobálano, romero, nuez de la India oriental, neem, niruri, y corteza de pino.

El té verde y el té oolong son aislados de la *Camellia sinensis*. Se cree que los componentes activos son las catequinas polifenólicas incluyendo catequina, epicatequina, epigalocatequina, galato de epicatequina, galocatequina y epigalocatequina. Los extractos de cúscuta se obtienen de una o más de las siguientes familias de plantas *Annonaceae*, *Berberidaceae*, *Menispermaceae*, *Papaveraceae*, *Ranunculaceae*, *Rutaceae*, *Zingiberaceae*, *Nadina*, *Mahonia*, *Thalictrum* spp. Se cree que el compuesto activo es la berberina. Los extractos de madreSelva (*Lonicera caprifolium*) se obtienen de la flor de la planta madreSelva. Se cree que las sustancias polifenólicas activas en el extracto de madreSelva son el ácido clorogénico y/o los flavonoides de lutenolina. La familia *Ericaceae* se refiere en general a más de 100 géneros y las más de 4.000 especies asociadas, tales como las descritas en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.980.869 de Sanker, et al. En ciertas realizaciones, extractos de las plantas del género *Vaccinium* son útiles como extractos antibacterianos naturales, tales como el arándano (*Vaccinium macrocarpon*).

Otros extractos naturales que son agentes antimicrobianos conocidos son los que figuran en el International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, décima ed., 2004, incluyendo los siguientes extractos. La semilla de uva se extrae de semilla de *Vitis Vinifera*. El mirobalán se extrae preferiblemente del fruto de *Terminalia bellerica*. La hoja de *Rosmarinus officinalis* se aísla para crear extracto de romero. El extracto de corteza de pino preferiblemente se extrae del córtex (corteza) de *Pinus pinaster* (Pino marítimo). La hoja de la nuez de la India Oriental (*Albizia lebbek*) se utiliza para el extracto. El extracto de la corteza del neem o planta margosa (*Melia azadirachta*) es un componente antibacteriano conocido. El extracto de niruri o *Phyllanthus niruri* es también un extracto antibacteriano conocido.

Los extractos adecuados para su uso en la presente invención pueden obtenerse a partir de cualquier parte de la planta incluyendo hoja, tallo, corteza, pulpa, semilla, carne, zumo, raíz y mezclas de los mismos. Se prefiere que el extracto se obtenga a partir de la hoja, la pulpa y la semilla, más preferiblemente de la hoja, la flor o la corteza. Los extractos naturales que contienen compuestos activos antibacterianos que son útiles como agentes antiplaca adicionales, por ejemplo, agentes antibacterianos, en las composiciones orales deben ser seguros y adecuados para su uso en mamíferos.

Otros agentes antimicrobianos útiles incluyen agentes no iónicos y aniónicos conocidos para un experto en la técnica. Los ejemplos de agentes no iónicos incluyen agentes antibacterianos no catiónicos sustancialmente insolubles en agua. Por ejemplo, dichos agentes antibacterianos incluyen un alquilfenoxifenol; un cicloalquilfenoxifenol; un 9,10-dihidrofenantrenol; un alquilfenol, un cicloalquilfenol; un compuesto fenólico; una carbanilida halogenada; una salicilanilida halogenada; un éster benzoico; un difenil éter halogenado, y mezclas de los mismos.

El alquilfenoxifenol o cicloalquilfenoxifenol o 9,10-dihidrofenantrenol antibacteriano no iónico incluye un fenol antibacteriano no catiónico que contiene, con respecto al grupo hidroxilo, un grupo alquilo o cicloalquilo, preferiblemente terc-butilo (t-butilo), en la posición 2, y sustituyentes en una o ambas de las posiciones 4 y 5, uno de los cuales puede ser fenilo o alquil- o cicloalquil-fenilo sustituido en las posiciones 2', 3' y/o 4', preferiblemente 4'-t-butil-fenilo o un fenantreno que contiene un sustituyente hidroxilo en la posición 2 o 3 y sustituyentes alquilo o cicloalquilo, preferiblemente t-butilo, en la otra de las posiciones 2 y 3 y en al menos uno de los otros anillos y se describen en La Patente de los Estados Unidos Núm. 5.723.500 de Stringer et al., expedida el 3 de Marzo de 1998.

El alquilfenol o cicloalquilfenol antibacteriano no iónico insoluble en agua incluye un fenol que contiene, con respecto al grupo hidroxilo, un grupo alquilo o cicloalquilo, preferiblemente terc-butilo (t-butilo), en la posición 2, y sustituyentes en una o ambas de las posiciones 4 y 5, uno o ambos de los cuales pueden ser alquilo o cicloalquilo, siendo uno ellos preferiblemente t-butilo, tales como los descritos en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.912.274, Stringer et al., 15 de Junio de 1999.

Los compuestos fenólicos entre aquellos útiles en la presente memoria incluyen fenol y sus homólogos, monohalofenoles y polialquilhalofenoles y halofenoles aromáticos, resorcinol y sus derivados, y compuestos bisfenólicos, tales como los descritos en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.368.844, Gaffar et al., expedida el 29 de Noviembre de 1994. Ciertos compuestos fenólicos preferidos son n-hexilresorcinol y 2,2'-metilen-bis (4-cloro-6-bromofenol).

Las carbanilidas halogenadas, salicilanilidas halogenadas y ésteres benzoicos ilustrativos se describen en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.776.435, Gaffar et al., expedida el 7 de Julio de 1998. Las carbanilidas halogenadas incluyen 3,4,4'-triclorocarbanilida, 3-trifluorometil-4,4'-diclorocarbanilida, y 3,3',4'-triclorocarbanilida. Las salicilanilidas halogenadas incluyen 4',5'-dibromosalicilanilida, 3,4',5'-triclorosalicilanilida, 3,4',5'-tribromosalicilanilida, 2,3,3',5'-tetraclorosalicilanilida, 3,3',5'-tetraclorosalicilanilida, 3,5-dibromo-3'-trifluorometilsalicilanilida, 5-n-octanoil-3'-trifluorometil-salicilanilida, 3,5-dibromo-4'-trifluorometilsalicilanilida, 3,5-dibromo-3'-trifluorometilsalicilanilida (Fluorfenol), y mezclas de las mismas. Los ésteres de benzoilo incluyen éster metil-p-hidroxibenzoico, éster etil-p-hidroxibenzoico, éster propil-p-hidroxibenzoico, y éster butil-p-hidroxibenzoico.

Un agente antibacteriano antiplaca no iónico particularmente adecuado es un éter difenílico seleccionado del grupo que comprende 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifeniléter (triclosan) y 2,2'-dihidroxi-5,5'-dibromodifeniléter. El triclosan es particularmente adecuado para su uso como agente antibacteriano antiplaca adicional.

En diversas realizaciones, los agentes antibacterianos antiplaca adicionales añadidos a la composición oral de la presente invención comprenden de 0,0001% a 10%, preferiblemente de 0,001% a 5%, más preferiblemente de 0,01% a 3%, dependiendo de la concentración de los compuestos activos y la forma de la composición oral.

La composición oral de la presente invención puede contener un agente anticaries, tal como una fuente de iones fluoruro o un componente que proporcione flúor. En diversas realizaciones, el agente anticaries basado en fluoruro está presente en una cantidad suficiente para suministrar de 25 ppm a 5.000 ppm de iones fluoruro. Los agentes anticaries útiles incluyen sales fluoruro inorgánicas, tales como sales solubles de metales alcalinos. Por ejemplo, las fuentes de fluoruro preferidas útiles en la composición oral son fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, monofluorofosfato de sodio (MFP), y fluoruros de aminas, incluyendo Olafur (N'-octadeciltrimetilendiamina-N, N, N'-tris(2-etanol)-dihidrofluoruro). Los compuestos de estaño, incluidos los basados en fluoruro estannoso y cloruro estannoso también son útiles en la presente memoria. En ciertas realizaciones, se

prefiere fluoruro de sodio, MFP sódico, u Olafur (N'-octadeciltrimetilendiamina-N,N,N'-tris(2-etanol)-dihidrofluoruro) como ingrediente anticaries.

Donde el fluoruro de sodio es la única sal liberadora de fluoruro presente, de manera ilustrativa está presente una cantidad de 0,01% a 5%, 0,05% a 1% o 0,1% a 0,5%, en peso de fluoruro de sodio en la composición.

- 5 En diversas realizaciones, las composiciones orales de la presente invención comprenden agentes antisarro para prevenir y/o minimizar la formación de cálculos. Uno o más de tales agentes puede estar presente.

El sistema anti-sarro incluye pirofosfato tetrasódico (TSPP) y tripolifosfato de sodio (STPP). Las sales de fosfato y polifosfato se emplean generalmente en la forma de sus especies catiónicas solubles en agua neutralizadas total o parcialmente (por ejemplo, sales de potasio, sodio o amonio, y cualquiera de sus mezclas).

- 10 La composición de la presente invención incluye un sistema anticálculo que comprende adicionalmente un polímero de policarboxilato aniónico sintético lineal. Los policarboxilatos aniónicos sintéticos se utilizan en las composiciones dentífricas de la presente invención como un agente para mejorar la eficacia de los agentes de control del sarro, así como para una variedad de otros ingredientes activos. El policarboxilato lineal aniónico es preferiblemente un copolímero 1:4 a 4:1 de anhídrido maleico-metilviniléter (metoxietileno), que tiene preferiblemente un peso molecular (PM) de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 2.500.000. Estos copolímeros están disponibles comercialmente, por ejemplo, como Gantrez<sup>®</sup> AN-139 (PM 1.000.000), AN-119 (PM 200.000) y Solución S-97 (PM 1.500.000), de ISP Corporation.

El sistema de ingrediente activo antisarro de la composición para el cuidado oral comprende TSPP de 0,5 a 1,5% en peso, STPP de 1 a 10% en peso, y un copolímero de anhídrido maleico y metilviniléter de 0,5 a 1,5% en peso.

- 20 En otra realización, la composición oral comprende una fuente de ión estannoso aceptable por vía oral, útil, por ejemplo, para ayudar a reducir la gingivitis, la placa, el cálculo, la caries o la sensibilidad. Pueden estar presentes una o más de estas fuentes. Las fuentes adecuadas de iones fluoruro estannoso incluyen, sin limitación fluoruro estannoso, otros haluros estannosos tales como dihidrato de cloruro estannoso, pirofosfato estannoso, sales de carboxilatos estannosos orgánicos, tales como formiato, acetato, gluconato, lactato, tartrato, oxalato, malonato y citrato estannoso, glióxido de etileno estannoso y similares. Una o más fuentes de ión estannoso están presentes opcionalmente e ilustrativamente en una cantidad total de 0,001% a 10%, por ejemplo de 0,1% a 7% o de 1% a 5% en peso de la composición.

- 30 En otra realización, la composición oral comprende una fuente de iones de cinc aceptable por vía oral útil, por ejemplo, como agente antimicrobiano, anticálculo o para refrescar el aliento. Pueden estar presentes una o más de estas fuentes. Las fuentes de iones de cinc adecuadas incluyen sin limitación acetato de cinc, citrato de cinc, gluconato de cinc, glicinato de cinc, óxido de cinc, sulfato de cinc, citrato de cinc sódico y similares. Una o más fuentes de iones de cinc están opcional e ilustrativamente presentes en una cantidad total de 0,001% a 3%, por ejemplo de 0,1% a 1%, en peso de la composición.

- 35 En otra realización, la composición comprende un sialagogo aceptable por vía oral (agente estimulador de saliva) útil por ejemplo en la mejora de la boca seca. Uno o más de tales agentes pueden estar presentes en una cantidad total eficaz estimuladora de saliva. Los sialogogos adecuados incluyen sin limitación ácidos alimentarios tales como ácido cítrico, láctico, málico, succínico, ascórbico, adípico, fumárico y tartárico.

- 40 En otra realización, la composición comprende un agente para refrescar del aliento aceptable por vía oral. Uno o más de tales agentes pueden estar presentes en una cantidad total eficaz para refrescar el aliento. Los agentes para refrescar el aliento adecuados incluyen sin limitación sales de cinc tales como gluconato de cinc, citrato de cinc y clorito de cinc,  $\alpha$ -ionona y similares.

- 45 Además de los agentes antibacterianos anteriormente descritos, que se añaden opcionalmente a las composiciones orales de la presente invención, y preferiblemente previenen la formación de placa, otra realización de la composición comprende un agente antiplaca aceptable por vía oral. Un agente antiplaca puede funcionar mediante un mecanismo anti-adherencia, mecanismo de interrupción de la placa, o ambos. Uno o más de tales agentes pueden estar presentes en una cantidad total eficaz antiplaca. Otros agentes antiplaca adecuados incluyen sin limitación sales estannosas, de cobre, de magnesio y de estroncio, copolios de dimeticona tales como copoliol de cetildimeticona, papaína, glucoamilasa, glucosa oxidasa, urea, lactato de calcio, glicerofosfato de calcio, poliácridatos de estroncio y agentes quelantes tales como los ácidos cítrico y tartárico y sales de metales alcalinos de los mismos.

- 50 En otra realización, la composición comprende un agente anti-inflamatorio aceptable por vía oral distinto de los compuestos de orégano descritos anteriormente. Uno o más de tales agentes pueden estar presentes en una cantidad total eficaz anti-inflamatoria. Los agentes anti-inflamatorios adecuados incluyen, sin limitación agentes esteroideos tales como flucinolona e hidrocortisona, y agentes no esteroideos (NTHE) tales como cetorolaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, indometicina, diclofenaco, etodolaco, indometacina, sulindaco, tolmetina, cetoprofeno, fenoprofeno, piroxicam, nabumetona, aspirina, diflunisal, meclofenamato, ácido mefenámico, oxifenbutazona y fenilbutazona. Uno o más agentes anti-inflamatorios están opcionalmente presentes en la composición en una cantidad eficaz anti-inflamatoria

En diversas realizaciones, el vehículo dentífrico aceptable por vía oral usado para preparar una composición oral comprende una fase acuosa. Como reconocen los expertos en la técnica, las composiciones orales de la presente invención incluyen opcionalmente otros materiales, tales como, por ejemplo, modificadores de la viscosidad, diluyentes, agentes tensioactivos, tales como tensioactivos, emulsionantes, y moduladores de la espuma, agentes de modificación de pH, abrasivos, humectantes, emolientes e hidratantes, agentes de para conferir una sensación en la boca, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes saborizantes, colorantes, conservantes y sus combinaciones. Se entiende que mientras que los atributos generales de cada una de las categorías anteriores de materiales pueden diferir, puede haber algunos atributos comunes y cualquier material dado puede servir para múltiples propósitos dentro de dos o más de tales categorías de materiales. Preferiblemente, dichos materiales portadores se seleccionan por compatibilidad con el ingrediente activo que comprende un extracto de orégano, así como con otros ingredientes de la composición.

La composición de la presente invención se puede utilizar en un método para promover la salud oral en una cavidad oral y para el tratamiento de la placa sobre una superficie bucal (superficie del diente) de un sujeto mamífero. En una realización, un método para proporcionar uno o más beneficios para la salud oral a una cavidad oral de un sujeto mamífero implica la preparación de una composición para el cuidado oral que comprende un portador aceptable por vía oral y una cantidad segura y eficaz de un ingrediente activo que comprende uno o más compuestos activos, seleccionados de entre carvacrol, timol y ácido rosmarínico, de un extracto de orégano. La composición oral preparada se pone en contacto con una superficie oral de la cavidad oral. La composición oral de la presente invención que contiene el ingrediente activo que comprende un extracto de orégano proporciona múltiples beneficios para la salud oral incluyendo antigingivitis, anti-periodontitis, anti-inflamatorios, anti-envejecimiento, refrescante del aliento, y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, en ciertas realizaciones de la presente invención, poner en contacto la composición bucal con la superficie oral reduce la inflamación del tejido oral. Este efecto anti-inflamatorio puede ocurrir por las propiedades antioxidantes del extracto de orégano que se cree que previene el daño inducido por oxiradicales mediante la captación de los compuestos de radicales libres (ERO) después de que se han formado en la cavidad oral; reduciendo uno o más mediadores de la inflamación en el tejido inflamado en la cavidad oral, o mediante ambos mecanismos. La presente invención también proporciona un efecto antimicrobiano cuando la composición oral que comprende extracto de orégano que contiene los compuestos activos, se pone en contacto con una superficie oral. El ingrediente activo que comprende un extracto de orégano es eficaz contra las bacterias orales Gram negativas y Gram positivas, ambas las cuales están implicadas en la halitosis, la formación de placa, y enfermedades crónicas orales, tales como gingivitis y periodontitis. Por lo tanto, la presente invención es un agente antibacteriano eficaz.

Adicionalmente, el contacto del tejido oral con la composición oral que comprende un extracto de orégano, que contiene los compuestos activos, sirve para reducir o mejorar una o más afecciones seleccionadas del grupo que consiste en: la formación de placa, la halitosis, la gingivitis y la periodontitis.

La composición para el cuidado oral se prepara en forma de dentífrico. La composición oral está preferiblemente en contacto con o se aplica regularmente a una superficie oral, preferiblemente con una pauta diaria, al menos una vez al día durante varios días, pero alternativamente, cada dos o tres días. Más preferiblemente, la composición oral se aplica a las superficies orales de 1 a 3 veces al día, a un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 10, generalmente de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 8, preferiblemente de aproximadamente 6 a 8, durante al menos 2 semanas hasta 8 semanas o más hasta toda la vida.

Las composiciones orales de la presente invención se pueden preparar mezclando adecuadamente los ingredientes. Los dentífricos se preparan mediante la adición de diversas sales (incluyendo fluoruro) y edulcorantes (por ejemplo, sacarina) al agua, donde se mezclan. En otro recipiente, se añaden juntos todos los humectantes, gomas y polímeros. La mezcla acuosa descrita anteriormente se añade al recipiente con los humectantes, las gomas y los polímeros. Los ingredientes combinados se calientan opcionalmente de 60 a 71°C (140° a 160°F) para dispersar las gomas y los polímeros. La mezcla calentada se enfría a continuación a menos de aproximadamente 38°C (100°F). La mezcla se combina después con abrasivos, cuando se mezcla a alta velocidad bajo vacío durante 15 a 20 minutos. El aceite aromático (y/o alcohol) y el ingrediente activo se añaden a continuación a la mezcla y se mezcla a alta velocidad y a vacío hasta que esté suficientemente dispersa. Se añaden el tensioactivo o los tensioactivos y la mezcla se mezcla de nuevo para dispersarla.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención, pero se entiende que la invención no está limitada a los mismos. Todas las cantidades y proporciones referidas en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas son en peso a menos que se indique lo contrario.

### **Ejemplo I**

Se prepara una formulación de dentífrico que contiene un extracto en polvo del ingrediente activo de orégano extraído de *Origanum vulgare* disponible de Cedarville proporcionado al 0,3%. Además, se añadieron ingredientes activos adicionales para controlar el sarro que contenían pirofosfato tetrasódico (TSPP), tripolifosfato de sodio (STPP). También se añadió un copolímero de anhídrido maleico y metil vinil éter (GANTREZ® S97 líquido) con los ingredientes enumerados en la Tabla I.

Se prepara una composición de dentífrico que tiene los ingredientes enumerados en la Tabla I mediante el método siguiente. Se dispersan en agua sacarina sódica, monofluorofosfato de sodio, pirofosfato de tetrasodio (TSPP), tripolifosfato de sodio (STPP) y otras sales cualesquiera y se mezclan en una mezcladora convencional con agitación. Los humectantes, p. ej. glicerina y sorbitol, se añaden a la mezcla acuosa con agitación. A continuación se añaden espesantes orgánicos, tales como carragenano, y polímeros cualesquiera, tales como GANTREZ®. La mezcla resultante se agita y se calienta de aproximadamente 60 a 71°C (140° a 160°F), hasta que se forma una fase de gel homogénea, y después se enfría. Se añade a la fase de gel un pigmento tal como TiO<sub>2</sub>, colorante, y cualquier ácido o base (por ejemplo, NaOH) requerido para ajustar el pH de 6 a 7. La mezcla se transfiere a continuación a un mezclador de vacío de alta velocidad; donde se añaden sílice abrasiva Syloident® XWA 650, Syloident® 783, y espesante de sílice ZEODENT® 165. La mezcla se mezcla a continuación a alta velocidad durante 5 a 30 minutos, a un vacío de aproximadamente 20 a 50 mm de Hg, preferiblemente alrededor de 30 mm Hg. Se añaden el aceite aromático y el extracto de orégano y luego se mezclan. Por último, se añaden a la mezcladora tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio (SLS). El producto resultante es un producto en gel o pasta, semi-sólido, extruible.

TABLA I	
Ingrediente	Peso Final. %
Extracto de Orégano	0,3
TSPP	1,0
STPP	7,0
Solución líquida GANTREZ® S97-	1,0
Sorbitol	18,7
Glicerina	12,0
Fluoruro de sodio	0,243
Sacarina sódica	0,3
Hidróxido de sodio	1,0
CMC 2000S	0,8
Carragenano	0,4
Syloident® 783	11,0
Syloident® XWA 650	10,0
ZEODENT® 165	3,5
Lauril sulfato de sodio	1,2
Mica recubierta con TiO <sub>2</sub>	0,1
Aroma (89-332)	1,0
Solución de color azul	0,05
Agua	C.S.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición de cuidado oral en forma de un dentífrico que comprende un ingrediente activo que comprende una cantidad segura y eficaz de uno o más compuestos activos de un extracto de orégano, donde al menos uno de los uno o más compuestos activos del extracto de orégano se selecciona entre carvacrol, timol y ácido rosmarínico, un sistema anti-sarro que comprende como ingredientes activos para controlar el sarro de 0,5 a 1,5% en peso de pirofosfato tetrasódico, de 1 a 10% en peso de tripolifosfato de sodio y de 0,5 a 1,5% en peso de un copolímero de anhídrido maleico y metilviniléter, estando basadas las cantidades en % en peso en el peso de la composición, y un portador aceptable por vía oral.
- 10 2. Una composición para el cuidado oral según la reivindicación 1, donde el ingrediente activo comprende un extracto de orégano.
3. Una composición para el cuidado oral según la reivindicación 1, donde el ingrediente activo consiste esencialmente en uno o más compuestos activos de un extracto de orégano.
4. Una composición para el cuidado oral según la reivindicación 1, donde el ingrediente activo consiste esencialmente en un extracto de orégano.
- 15 5. Una composición oral según la reivindicación 1, donde el ingrediente activo está presente en la composición para el cuidado oral a una concentración de 0,001 a 10% en peso.
6. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, donde el ingrediente activo está presente en la composición oral a una concentración de 0,01 a 5% en peso.
- 20 7. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, donde el ingrediente activo está presente en la composición oral a una concentración de 0,01 a 3% en peso.
8. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición oral comprende además un ingrediente activo adicional.
- 25 9. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 8, donde el ingrediente activo adicional se selecciona del grupo de: agentes antibacterianos, antioxidantes, vitaminas, minerales, nutrientes, agentes hidratantes de la boca, sialagogos, emolientes, agentes anticaries, agentes desensibilizantes, agentes anti-inflamatorios, agentes antiplaca, agentes anti-halitosis, y combinaciones de los mismos.
10. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 8, donde el ingrediente activo adicional se selecciona del grupo que consiste en: 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifeniléter (triclosan), fluoruro estannoso, citrato de cinc, nitrato de potasio, metafosfato de sodio, y combinaciones de los mismos.
- 30 11. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición oral comprende adicionalmente 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifeniléter (triclosan).
- 35 12. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, donde el portador aceptable por vía oral comprende uno o más ingredientes para el cuidado oral seleccionados del grupo que consiste en: modificadores de la viscosidad, diluyentes, agentes tensioactivos, agentes modificadores del pH, abrasivos, humectantes, agentes para conferir sensación en la boca, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes, conservantes, vitaminas, enzimas compatibles, compuestos de clorofila y combinaciones de los mismos.