

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 757**

51 Int. Cl.:

A61Q 11/00 (2006.01)

A61K 8/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2005 E 05854885 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 1830925**

54 Título: **Composiciones orales que contienen compuestos bifenólicos antibacterianos**

30 Prioridad:

29.12.2004 US 640160 P
28.11.2005 US 287930

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.04.2013

73 Titular/es:

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY (100.0%)
300 Park Avenue
New York NY 10022-7499, US

72 Inventor/es:

SUBRAMANYAM, RAVI y
SREENIVASAN, PREM

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 399 757 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 compuestos bifenólicos antibacterianos

La presente invención se refiere a composiciones que contienen compuestos bifenólicos antibacterianos.

Antecedentes de la invención

5 Varias afecciones están asociadas con la acción de bacterias en la cavidad oral. Por ejemplo, se cree que, en general, la gingivitis, una inflamación o infección de las encías y los huesos alveolares, es provocada por las bacterias que forman la placa y las toxinas formadas como subproductos por las bacterias. Además, la placa proporciona un lugar para la formación de cálculos o sarro. En general, se cree que la periodontitis se produce cuando la placa no eliminada se endurece y forma cálculos (sarro), lo cual afecta a los ligamentos periodontales. 10 Cuando la placa y el sarro continúan acumulándose, las encías comienzan a retroceder, lo cual puede conducir a inflamación continua, infección y, potencialmente, a la pérdida de los dientes.

Para prevenir o tratar estas afecciones pueden incorporarse agentes antibacterianos a las composiciones para el cuidado oral, tales como pastas de dientes y enjuagues bucales o colutorios. La aplicación de composiciones antibacterianas en la cavidad oral tiende a retardar la formación de la placa y de las infecciones orales relacionadas. 15 También es común proporcionar composiciones orales que contienen componentes que eliminan o impiden la acumulación del sarro. Se cree que los agentes antisarro efectivos, tales como los fosfatos, funcionan en parte interfiriendo con el crecimiento cristalino de la hidroxiapatita sobre la superficie del diente.

La eficacia antiplaca de los compuestos antibacterianos de una composición dentífrica depende de varios factores, que incluyen la presencia de otros ingredientes que puedan interferir en su acción. Por ejemplo, ciertos compuestos antibacterianos catiónicos y ciertos compuestos antibacterianos no iónicos pierden su efectividad cuando se formulan con ciertos tensioactivos aniónicos u otros ingredientes activos aniónicos, tales como los fosfatos para el control del sarro. En muchos casos, se prefiere usar compuestos antibacterianos que no muestren las interacciones adversas con tales componentes aniónicos. 20

Los extractos de *Magnolia Officinalis* (de aquí en adelante "magnolia"), y especialmente los de cortezas de árbol, contienen compuestos bifenólicos antibacterianos. Se ha encontrado que los extractos tienen efectividad antibacteriana cuando se formulan en, por ejemplo, formulaciones de pasta de dientes. 25

Los extractos preparados a partir de fuentes naturales tales como magnolia tienen una composición variable y pueden contener muchos compuestos diferentes de los compuestos activos particulares para los cuales se prepara el extracto. Además, la composición de los extractos puede variar de estación a estación y entre diferentes regiones geográficas. Por estas muchas razones, puede ser deseable sintetizar productos naturales tales como los encontrados en los extractos de magnolia. 30

El documento JP-A-2004-292392 describe la preparación de dialquil bisfenoles mediante condensación oxidativa de p-alkilfenoles.

El documento JP-A-07-033649 describe un agente anticaries derivado de bifenilo.

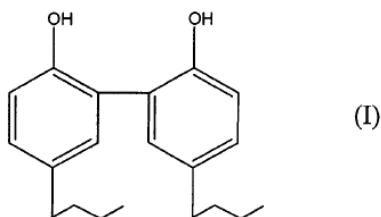
35 Breve compendio de la invención

La presente invención proporciona una composición oral según la reivindicación 1 y una composición en pasta o gel según la reivindicación 3.

La invención se basa en parte en el descubrimiento de que un compuesto análogo particular del magnolol – 5,5'-dibutil-2,2'-dihidroxi-1,1'-bifenilo – es efectivo como un componente antiplaca y antibacteriano de dentífricos y otras composiciones orales. La invención se refiere a varias composiciones orales que contienen un compuesto y un vehículo oralmente aceptable. En varias realizaciones, las composiciones orales antibacterianas y antiplaca se facilitan en forma de una pasta o gel, polvo, enjuague bucal o colutorio, pastilla, goma de mascar, tira comestible, y semejantes. El compuesto antibacteriano se sintetiza mediante una acilación tipo Friedel-Crafts de un compuesto bifenólico, seguida por reducción al producto final. 40

45 Descripción detallada de la invención

La invención proporciona una composición oral que comprende, entre otros, un compuesto antibacteriano 5,5'-dibutil-2,2'-dihidroxi-1,1'-bifenilo representado por la estructura de la fórmula (I), dada a continuación:



5 Se proporcionan composiciones orales antiplaca que contienen un vehículo oralmente aceptable y, entre otros, también se incluye una cantidad antibacteriana efectiva del compuesto de fórmula (I). Sin limitación, el vehículo oralmente aceptable es un vehículo líquido; un vehículo en forma de polvo; o un vehículo que se disuelve tras entrar en contacto con la saliva y otros componentes de un entorno oral, tales como, por ejemplo, una película. En otras realizaciones, el vehículo puede comprender una goma base. Las composiciones orales se proporcionan en diversas formas tales como una pasta o gel, un polvo, un enjuague bucal, una pastilla, goma de mascar y una tira comestible. Otras formas de la composición incluyen, sin limitación, un líquido adecuado para pintar una superficie dental, una oblea, una bayeta o una toallita, un implante, un hilo dental, y formas que son comestibles o masticables por un pequeño animal doméstico tal como un gato.

10 En otras realizaciones, la invención proporciona composiciones en pasta o gel que al menos contienen un agente humectante, al menos un material abrasivo, y una cantidad efectiva antibacteriana del compuesto de fórmula (I). Las composiciones en pasta o gel pueden además comprender un agente anti-cálculos tal como un compuesto de la familia de los fosfatos, alternativamente combinado con policarboxilatos aniónicos sintéticos. En una realización ejemplar, la composición en pasta o gel comprende, por ejemplo:

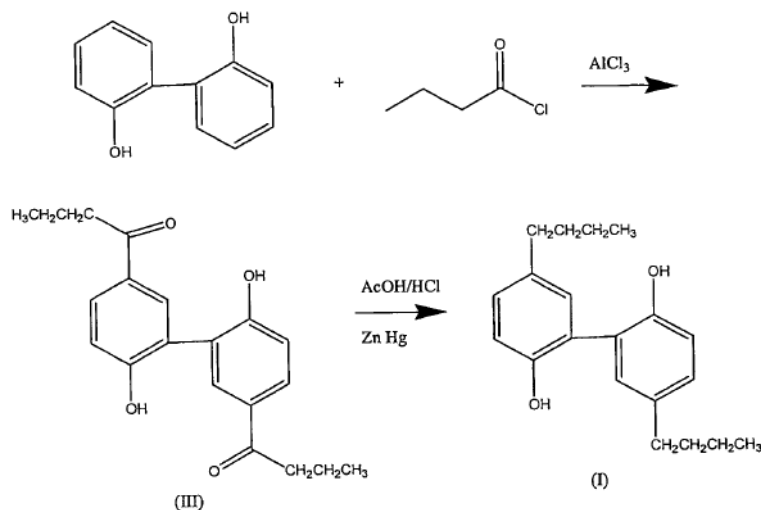
- 0,001-5% en peso del compuesto de fórmula (I);
- 1-70% en peso de agente humectante;
- 1-70% en peso de compuestos abrasivos;
- 0,5-2,5% en peso de pirofosfato de tetrasodio (TSPP); y
- 20 1-10% en peso de tripolifosfato de sodio (STPP).

25 Las composiciones de la invención pueden usarse para inhibir el crecimiento bacteriano en la cavidad oral del animal sujeto, aplicando a las superficies orales del animal sujeto una composición antibacteriana que comprende el compuesto de fórmula (I). La aplicación puede implicar cepillar los dientes, enjuagar y/o aplicar a las superficies orales composiciones del compuesto de fórmula (I). Como anteriormente, la aplicación puede realizarse aplicando la composición antibacteriana en una amplia variedad de formas tales como pastas, geles, polvo, enjuague bucal, pintura sobre geles, tiras o películas solubles o comestibles, goma de mascar, pastillas, y semejantes.

30 El tratamiento de superficies orales con composiciones antibacterianas de las diversas realizaciones que contienen el compuesto de fórmula (I) conduce a la reducción o eliminación de la placa, a la prevención o el tratamiento de la gingivitis, a la mejora del mal olor oral, y a la prevención de la enfermedad periodontal. Se ha encontrado que el MIC₅₀ del compuesto de fórmula (I) es menor frente a ciertas bacterias orales que un compuesto análogo que contiene grupos propilo.

35 Los métodos para preparar el compuesto de fórmula (I) incluyen una etapa de hacer reaccionar 2,2'-dihidroxi-1,1'-bifenilo con un haluro de butanoilo, tal como cloruro de butanoilo, en presencia de un ácido de Lewis, para formar un compuesto intermedio carbonilo funcional. Seguidamente, el compuesto intermedio carbonilo funcional se reduce para obtener el compuesto de fórmula (I).

La síntesis del compuesto de fórmula (I) puede ilustrarse mediante el siguiente esquema:



En una primera etapa, se hace reaccionar 2,2'-dihidroxi-1,1'-bifenilo con un haluro de butanoilo (por ej., ilustrado como cloruro de butanoilo) que contiene cuatro átomos de carbono en presencia de un ácido de Lewis (por ej., ilustrado como cloruro de aluminio). El producto de reacción es un compuesto intermedio carbonilo funcional (III). El compuesto intermedio carbonilo funcional se reduce a continuación con agentes reductores convencionales para dar el producto final (I). Como se muestra en el esquema, la reducción se consigue calentando a reflujo en ácido acético y HCl en presencia de una amalgama de zinc y mercurio como agente reductor (reducción de Clemmensen). En la primera etapa pueden usarse otros ácidos de Lewis, y en la segunda pueden usarse otros agentes reductores. Los catalizadores tipo ácidos de Lewis y los agentes reductores y las condiciones en las que pueden utilizarse son bien conocidas en la técnica, y pueden usarse cualquiera de tales compuestos y/o condiciones. Reacciones de reducción no limitantes incluyen la reducción de Wolff-Kishner, la modificación de Huang-Minlon, y la reducción con hidruro de litio y aluminio/cloruro de aluminio.

El compuesto antibacteriano de fórmula (I) se formula con un vehículo oralmente aceptable para proporcionar composiciones orales que tienen una variedad de formas.

Las composiciones de la invención contienen un vehículo oralmente aceptable que incluye un agente humectante y/o un compuesto abrasivo, y una cantidad efectiva antibacteriana del compuesto de fórmula (I). El vehículo abarca todos los componentes de la composición oral excepto el compuesto antibacteriano de fórmula (I). El vehículo puede incluir componentes tales como ingredientes activos, vehículos y otros ingredientes activos.

Para ilustrar con un ejemplo no limitante el caso de las pastas, el vehículo puede ser un sistema agua/agente humectante. Alternativamente, el componente vehículo de una composición en pasta puede ser agua, agente humectante y otros componentes funcionales diferentes del compuesto de fórmula (I). Cualquiera que sea el contexto, un experto en la técnica reconoce que la composición en pasta contiene tanto compuestos antibacterianos de la fórmula (I) como un vehículo oralmente aceptable del compuesto.

En un enjuague bucal, el vehículo puede ser, por ejemplo, un componente líquido agua/alcohol en el cual los compuestos antibacterianos de la fórmula (I) se disuelven, dispersan, suspenden o se incorporan de cualquier otra manera. En una pastilla soluble, el vehículo puede ser el material matriz sólido que se disuelve en la boca en las superficies orales de la boca. En gomas de mascar, el vehículo puede ser una goma base, mientras que en una tira comestible, el vehículo puede ser uno o más polímeros que forman películas.

En todos los ejemplos anteriores, la composición oral, en cualquiera que sea la forma, incluye compuestos antibacterianos de la fórmula (I), un vehículo adecuado en una forma apropiada, incluyendo un agente humectante y/o un compuesto abrasivo, y otros materiales activos o funcionales necesarios para proporcionar a las composiciones orales las propiedades deseadas.

Además del vehículo, las composiciones orales de la invención contienen una cantidad efectiva antibacteriana del compuesto de fórmula (I). Puede que sea preferido que la cantidad efectiva antibacteriana sea aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10%, basada en el peso total de la composición oral, por ejemplo aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5% o aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2%. La cantidad efectiva puede variar dependiendo de la forma de la composición oral. Por ejemplo, en pastas, geles y polvos, una cantidad efectiva puede ser al menos aproximadamente 0,01% y más preferiblemente al menos aproximadamente 0,05%. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) se formula en una concentración de 5% o menos, preferiblemente aproximadamente 2% o menos, y más preferiblemente aproximadamente 1% o menos.

En enjuagues bucales y colutorios, el compuesto de fórmula (I) puede estar en una concentración de

aproximadamente 0,001% (ó 10 ppm) hasta aproximadamente 1%. Preferiblemente, el compuesto representado por la fórmula (I) puede estar presente en aproximadamente 0,5% o menos o aproximadamente 0,2%. Preferiblemente, está en aproximadamente 0,01% (100 ppm) o mayor. En varias realizaciones, el compuesto representado por la fórmula (I) está presente en aproximadamente 0,03% a aproximadamente 0,12% en peso.

5 Además del compuesto antibacteriano de la fórmula (I), en varias composiciones de la invención están incluidos varios ingredientes activos y materiales funcionales. Tales materiales incluyen, sin limitación, abrasivos, agentes humectantes, tensioactivos, agentes anti-cálculos, agentes espesantes, agentes modificadores de la viscosidad, agentes anticaries, aromas, colorantes, agentes antibacterianos adicionales, antioxidantes, componentes antiinflamatorios, y así sucesivamente, siempre que un agente humectante y/o un compuesto abrasivo esté presente
10 en la composición oral. Tales componentes pueden añadirse a las pastas, colutorios, gomas, pastillas, tiras, y otras formas de las composiciones orales de la invención, según métodos conocidos.

En varias realizaciones de la presente invención, en las que el vehículo de la composición para el cuidado oral es un sólido o una pasta, la composición oral preferiblemente comprende un material abrasivo dentalmente aceptable que puede servir para pulir el esmalte dental, proporcionar un efecto blanqueante, o eliminar la placa separada. Ejemplos
15 no limitantes incluyen abrasivos de sílice tales como geles de sílice y sílices precipitadas. Pueden usarse sílices comerciales tales como ZEODENT® 115, comercializada por J.M. Huber y SYLODENT® XWA, SYLODENT® 783 ó SYLODENT® 650 XWA de la Davison Chemical Division de W.R. Grace & Co., Princeton, New Jersey. Otros abrasivos adecuados para dentífricos incluyen, sin limitación, metafosfato de sodio, metafosfato de potasio, fosfato tricálcico, fosfato dicálcico dihidratado, silicato de aluminio, alúmina calcinada, bentonita u otros materiales silíceos, o combinaciones de los mismos.
20

El abrasivo puede estar presente en cualquier cantidad, dependiendo del resultado final deseado. En realizaciones en las que la composición oral está en forma sólida o en pasta, el material abrasivo está en general presente en aproximadamente 10% a aproximadamente 99% de la composición oral. En ciertas realizaciones, el material pulidor está presente en cantidades de aproximadamente 10% a aproximadamente 75% (por ejemplo, aproximadamente
25 10% a aproximadamente 40% o aproximadamente 15% a aproximadamente 30%) y de aproximadamente 70% a aproximadamente 99%.

En aún otra realización, una composición de la invención comprende al menos un agente humectante. Puede usarse cualquier agente humectante oralmente aceptable, incluyendo sin limitación alcoholes polihídricos tales como glicerina, sorbitol, xilitol y PEGs de bajo peso molecular. Pueden estar presentes uno o más agentes humectantes en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 70%, por ejemplo aproximadamente 1% a
30 aproximadamente 50%, aproximadamente 2% a aproximadamente 25%, o aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la composición.

La composición de la invención puede incluir al menos un tensioactivo útil, por ejemplo, para compatibilizar otros componentes de la composición y de este modo proporcionar una mayor estabilidad, para ayudar en la limpieza de la superficie dental a través de la detergencia, y para proporcionar espuma tras agitación, por ejemplo, durante el
35 cepillado con una composición dentífrico de la invención. Puede usarse cualquier tensioactivo oralmente aceptable. Tensioactivos adecuados incluyen, sin limitación, sales de alquilo de C₈₋₂₀-sulfatos, monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos de C₈₋₂₀, sarcosinatos, tauratos y semejantes. Ejemplos ilustrativos de éstas y otras clases incluyen lauril sulfato de sodio, coco monoglicérido sulfonato de sodio, lauril sarcosinato de sodio, lauril isetonato de sodio, laureth carboxilato de sodio y dodecil bencenosulfonato de sodio. Otros incluyen, sin limitación, poloxámeros, ésteres de sorbitán polioxi-etilenados, etoxilatos de alcoholes grasos, etoxilatos de alquilfenoles, óxidos de aminas terciarias, dialquil sulfóxidos y semejantes. Ejemplos adicionales incluyen, sin limitación, derivados de aminas alifáticas de C₈₋₂₀ secundarias y terciarias que tienen un grupo aniónico tal como carboxilato, sulfato, sulfonato, fosfato o fosfonato, tales como cocoamidopropil betaina. Pueden estar presentes uno o más tensioactivos en una
40 cantidad total de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10%, por ejemplo aproximadamente 0,05% a aproximadamente 5% o aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2% en peso de la composición.
45

La composición puede incluir un agente anti-cálculos oralmente aceptable. Pueden estar presentes uno o más de tales agentes. Agentes anti-cálculos adecuados incluyen, sin ninguna limitación, fosfatos y polifosfatos (por ejemplo pirofosfatos), ácido poliaminopropanosulfónico (AMPS), citrato de zinc trihidrato, polipéptidos tales como poli(ácido aspártico) y poli(ácido glutámico), poliolefin sulfonatos, poliolefin fosfatos, difosfonatos tales como azacicloalcano-2,2-difosfonatos (por ejemplo, ácido azacicloheptano-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 cualquiera de estos agentes, por ejemplo sus sales de metales alcalinos y de amonio.
50

Sales inorgánicas de fosfato y polifosfato ilustrativas incluyen fosfatos monobásicos, dibásicos y tribásicos de sodio, tripolifosfato de sodio (STPP), tetrapolifosfato, pirofosfatos de mono, di, tri y tetrasodio, dihidrógeno pirofosfato de disodio, trimetafosfato de sodio, hexametafosfato de sodio y semejantes, en las que el sodio puede ser opcionalmente reemplazado por potasio o amonio. Otros agentes anti-cálculos útiles incluyen polímeros tipo policarboxilatos. Éstos incluyen polímeros o copolímeros de monómeros que contienen grupos ácido carboxílico, tales como ácido acrílico, ácido metacrílico, y ácido o anhídrido maleico. Ejemplos no limitantes incluyen copolímeros de poli(vinil metil éter)/anhídrido maleico (PVME/MA), tales como los disponibles con la marca GANTREZ® de ISP,
60

- Wayne, New Jersey, Estados Unidos de América. Aún otros agentes anti-cálculos útiles incluyen agentes secuestrantes que incluyen ácidos hidroxicarboxílicos tales como los ácidos cítrico, fumárico, málico, glutárico y oxálico y sus sales, y ácidos aminopolicarboxílicos tales como ácido etilendiaminatetraacético (EDTA). En la composición están opcionalmente presentes uno o más agentes anti-cálculos en una cantidad total anti-cálculos efectiva, tal como aproximadamente 0,01% a aproximadamente 50%, por ejemplo aproximadamente 0,05% a aproximadamente 25% o aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15% en peso.
- En varias realizaciones, el sistema anti-cálculos comprende una mezcla de tripolifosfato de sodio (STPP) y un pirofosfato de tetrasodio (TSPP). En varias realizaciones, la relación de TSPP a STPP varía de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:4. En una realización preferida, el primer ingrediente activo anti-cálculos, TSPP, está presente en aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5% y el segundo ingrediente activo anti-cálculos, STPP, está presente en aproximadamente 1 a aproximadamente 10%.
- En varias realizaciones, el sistema anti-cálculos comprende adicionalmente un polímero aniónico sintético tipo policarboxilato, presente por ejemplo en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%. En otra realización, el policarboxilato aniónico sintético puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%. En otra realización, el sistema anti-cálculos puede incluir un copolímero de anhídrido maleico y metil vinil éter, tal como, por ejemplo, el producto GANTREZ® S-97 tratado anteriormente.
- En varias realizaciones, la relación de TSPP a STPP al policarboxilato aniónico sintético varía de aproximadamente 5:10:1 a aproximadamente 5:20:10 (ó 1:4:2). En una realización, el sistema anti-cálculos de la composición para el cuidado oral comprende TSPP, STPP, y un policarboxilato tal como un copolímero de anhídrido maleico y metil vinil éter en una relación de aproximadamente 1:7:1. En una realización no limitante, el sistema anti-cálculos consiste esencialmente en TSPP presente en aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2,5%, STPP presente en aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, y un copolímero de anhídrido maleico y metil vinil éter presente en aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5%.
- En aún otra realización, una composición de la invención puede contener un agente espesante, útil, por ejemplo, para impartir una consistencia deseada y/o sensación en la boca a la composición. Puede usarse cualquier agente de espesamiento oralmente aceptable, incluyendo, sin limitación, carbomeros, polímeros de carboxivinilo, carragenanos, particularmente ι-carragenano (iota-carragenano), polímeros celulósicos tales como hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC) y sus sales, por ejemplo, CMC de sodio, gomas naturales tales como karaya, xantano, goma arábiga y tragacanto, silicato coloidal de magnesio y aluminio, y semejantes. Uno o más agentes espesantes están opcionalmente presentes en una cantidad total de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 15%, por ejemplo aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% o aproximadamente 0,2% a aproximadamente 5% en peso de la composición.
- En aún otra realización, una composición de la invención puede incluir al menos un agente modificador de la viscosidad. Puede usarse cualquier agente modificador de la viscosidad oralmente aceptable, incluyendo, sin limitación, un aceite mineral, vaselina, arcillas y arcillas órgano-modificadas, sílice de pirólisis y semejantes. Pueden estar opcionalmente presentes uno o más agentes modificadores de la viscosidad en una cantidad total de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10%, por ejemplo aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso de la composición.
- En otra realización, la composición puede contener una fuente de iones fluoruro. Pueden estar presentes una o más de tales fuentes. Las fuentes adecuadas de iones fluoruro incluyen fluoruro, sales de monofluorofosfato y fluorosilicato, y fluoruros de amina, que incluyen olaflur (N'-octadeciltrimetilendiamina-N,N,N'-tris(2-etanol)-dihidrofluoruro). Puede usarse cualquier sal que sea oralmente aceptable, incluyendo, sin limitación, sales de metales alcalinos de amonio, sales de estaño y de indio. Una o más sales que liberan iones fluoruro están opcionalmente presentes en una cantidad que proporcione un total de aproximadamente 100 a aproximadamente 20.000 ppm, aproximadamente 200 a aproximadamente 5.000 ppm, o aproximadamente 500 a aproximadamente 2.500 ppm, de iones fluoruro a la composición. Cuando el fluoruro de sodio es la única sal presente que libera iones fluoruro, ilustrativamente puede estar presente en la composición una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5%, aproximadamente 0,05% a aproximadamente 1% o aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5%, en peso de fluoruro de sodio.
- Otros componentes adecuados para incluir en la composición incluyen, sin limitación, aromas, colorantes, y otros ingredientes activos tales como antioxidantes y agentes antiinflamaciones. Los componentes se formulan en las composiciones orales según procedimientos conocidos.
- El vehículo o soporte oralmente aceptable en una pastilla, perla o comprimido puede ser un agente no carcinógeno, alcohol polihídrico (poliol) sólido soluble en agua tal como manitol, xilitol, sorbitol, malitol, hidrolizado de almidón hidrogenado, glucosa hidrogenada, disacáridos hidrogenados, polisacáridos hidrogenados y semejantes, en una cantidad de aproximadamente 85% a aproximadamente 95% de la composición total. Agentes emulsionantes tales como glicerina, y agentes para formar comprimidos, en cantidades menores de aproximadamente 0,1% a 5% en la formulación en forma de comprimido, perla o pastilla para facilitar la preparación de los comprimidos, perlas y pastillas. Agentes lubricantes adecuados incluyen aceites vegetales tales como aceite de coco, estearato de

magnesio, estearato de aluminio, talco, almidón y CARBOWAX®. Las gomas no cariogénicas adecuadas incluyen kappa carragenano, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y semejantes.

5 La pastilla, perla o comprimido puede ser opcionalmente revestida con un material de revestimiento tal como ceras, lacas, carboximetilcelulosa, 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 no revestido puede ser formulado para que se disuelva lentamente, proporcionando una velocidad de liberación de los ingredientes activos de aproximadamente 3 a 5 minutos. Por consiguiente, las composiciones en dosis sólidas en forma de comprimido, perla y pastilla de esta realización dan un período de tiempo relativamente más largo de contacto de los dientes de la cavidad oral con los ingredientes activos antibacterianos y anti-cálculos de la presente invención.

10 Los materiales goma base para usar en una forma de goma de la composición son bien conocidos en la técnica e incluyen gomas base naturales o sintéticas. Gomas o elastómeros naturales representativos incluyen chicle, goma natural, jelutong, balata, gutapercha, leche caspi, sorva, gutakay, goma corona y perillo, o mezclas de los mismos. Gomas o elastómeros sintéticos representativos incluyen copolímeros de butadieno-estireno, poliisobutileno y copolímeros de isobutileno-isopreno. La goma base se incorpora en el producto de goma masticable en una concentración de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% y preferiblemente aproximadamente 20% a aproximadamente 35%.

15 La invención ha sido descrita anteriormente con respecto a varias realizaciones preferidas. En los siguientes ejemplos se proporciona una descripción adicional no limitante.

20 **Ejemplos**

Ejemplo 1

Los compuestos de dipropilo y dibutilo análogos de magnolol se sintetizan por acilación de Friedel-Crafts de 2,2'-difenol con cloruro de propanoilo y cloruro de butanoilo, respectivamente seguida por reducción de Clemmensen para dar 5,5'-propil-2,2'-dihidroxi-1,1'-bifenilo y 5,5'-dibutil-2,2'-dihidroxi-1,1'-bifenilo, respectivamente.

25 Ejemplo 2

Los valores MIC₅₀ frente a una variedad de bacterias se miden para los derivados de dipropilo y dibutilo y se comparan con los de triclosán. Los resultados se dan en la tabla I. Los valores numéricos más bajos corresponden a una actividad antibacteriana más efectiva.

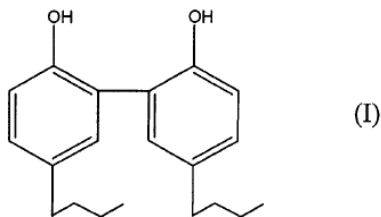
Tabla I

Bacterias	MIC ₅₀ para el derivado dipropilo	MIC ₅₀ para el derivado dibutilo	MIC ₅₀ para triclosán
<i>S. aureus</i>	> 500	7,8	2
<i>S. gordonii</i>	> 500	31,3	7,8
<i>S. mutans</i>	> 500	3,9	7,8
<i>E. corrodens</i>	1	0,5	< 0,001
<i>P. gingivalis</i>	3,9	2	0,5
<i>A. actino</i>	> 500	> 500	0,125
<i>P. intermedia</i>	2	2	1
<i>P. nigresc.</i>	7,8	3,9	3,9
<i>F. nucleatum</i>	> 500	> 500	1
<i>M. catarrhalis</i>	7,8	15,6	< 0,001
<i>B. cereus</i>	> 500	31,3	15,6
<i>B. subtilis</i>	> 500	7,8	2

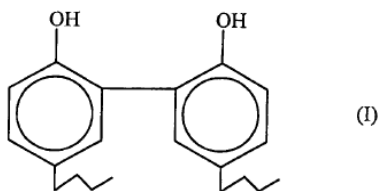
30 Como puede verse en la Tabla I frente a varias bacterias tipo staphylococcus, steptococcus y bacillus, el MIC₅₀ del compuesto de fórmula (I) es más de un orden de magnitud menor que el del derivado de dipropilo, y comparable al de triclosán.

REIVINDICACIONES

1. Una composición oral, que comprende una cantidad efectiva antibacteriana de un compuesto representado por la fórmula (I):



- 5 y un agente humectante y/o un compuesto abrasivo.
2. La composición según la reivindicación 1, en la que el compuesto representado por la fórmula (I) está presente en una cantidad de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10% en peso.
3. Una composición en pasta o gel, que comprende:
- 10 Un agente humectante;
Un compuesto abrasivo; y
Una cantidad antibacteriana efectiva de un compuesto representado por la fórmula (I)



4. La composición según la reivindicación 3, que además comprende un agente anti-cálculos.
- 15 5. La composición según la reivindicación 4, en la que el agente anti-cálculos comprende un compuesto tipo fosfato.
6. La composición según la reivindicación 4, en la que el agente anti-cálculos comprende pirofosfato de tetrasodio y polifosfato de trisodio.
7. La composición según la reivindicación 4, en la que el agente anti-cálculos comprende un policarboxilato aniónico sintético.
- 20 8. La composición según la reivindicación 3, que además comprende un copolímero de anhídrido maleico con metil vinil éter.
9. La composición según la reivindicación 3, que comprende pirofosfato de tetrasodio y polifosfato de trisodio en una relación en peso de aproximadamente 1:7.
- 25 10. La composición según la reivindicación 1, que además comprende un agente seleccionado de triclosán, delmopinal, cloruro de cetil piridinio, una fuente de hierro y zinc, una fuente de iones estannosos, un agente antiinflamatorio y agentes botánicos.