

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 651**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/49** (2006.01)

**A61Q 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2006 E 06839512 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 1948126**

54 Título: **Composición oral que contiene morina**

30 Prioridad:

**24.10.2005 US 256784**

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

**23.04.2013**

73 Titular/es:

**COLGATE-PALMOLIVE COMPANY (100.0%)  
300 PARK AVENUE  
NEW YORK, NY 10022-7499, US**

72 Inventor/es:

**CAMERON, RYAN, B.;  
SUBRAMANYAM, RAVI;  
TRIVEDI, HARSH y  
WORRELL, CORTNEY**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 401 651 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

Composición oral que contiene morina

Esta solicitud se refiere a composiciones orales

### Antecedentes de la técnica

5 La enfermedad periodontal es la inflamación de algunas o todas las estructuras soporte de los dientes tales como la encía, el cemento, el ligamento periodontal y el hueso alveolar. La inflamación, que en general procede de la infección de bacterias, destruye las fibras de adhesión y el hueso soporte que mantienen los dientes en la boca, lo que lleva a la pérdida de los dientes. La gingivitis y la periodontitis son las enfermedades periodontales más comunes.

10 Entre los diversos factores que provocan enfermedades periodontales, cada vez más se reconoce que el daño celular por oxidación es una fuente de daño de los tejidos en el anfitrión y conduce a la inflamación. Los radicales libres oxidantes se usan en el cuerpo como sistemas de defensa contra el ataque de antígenos. Sin embargo, cuando la respuesta del anfitrión es incontrolada conduce al daño de los tejidos del anfitrión tal como se ve en la gingivitis oral. Por lo tanto, un antioxidante que pueda suprimir a los radicales libres oxidantes puede proporcionar un efecto beneficioso mitigando los procesos inflamatorios de las enfermedades dentales relacionadas.

15 El documento EP-A-0514966 describe composiciones dentífricas que contienen compuestos estannosos que también pueden contener antioxidantes tales como morina, en particular dentífricos que comprenden una cantidad efectiva de un compuestos estannoso capaz de dar iones estannosos tras su asociación con agua, y una cantidad efectiva de un compuesto que es un agente inhibidor de radicales capaz de reducir o prevenir la conversión de los iones estannosos en la composición dentífrica en iones estánnicos, en las que el antioxidante es morina. Sin embargo, esta publicación no describe el uso de un agente reforzante del poder antibacteriano en un dentífrica para prevenir o reducir un proceso inflamatorio.

### Breve compendio de la invención

25 Según la presente invención, se proporciona una composición oral para usar en un método de prevención o reducción de la gingivitis o la periodontitis, método que comprende administrar a la cavidad oral de un sujeto humano o animal una cantidad efectiva de la composición oral que esencialmente consiste en morina y una fase agua-humectante.

Las características preferidas se definen en las reivindicaciones dependientes.

### Breve descripción de los dibujos

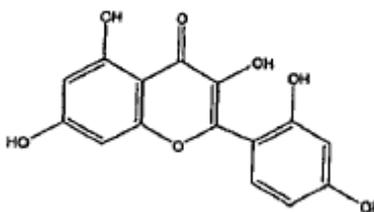
30 La figura 1 es un gráfico que muestra la actividad antioxidante de una disolución sencilla que contiene morina.

La figura 2 es un gráfico que muestra datos comparativos de la actividad antioxidante del testigo, placebo, composiciones que contienen morina, y una composición que contiene vitamina E.

### Descripción detallada de la invención

35 La presente invención surge del hallazgo de que una composición de vehículos para el cuidado oral que contiene morina exhibe estabilidad y eficacia antioxidante y puede usarse en un método para prevenir o reducir la gingivitis o la periodontitis. Asimismo, se encuentra que la morina exhibe un efecto aditivo cuando se combina con un agente antibacteriano de amplio espectro tal como triclosán.

40 Una composición oral según la presente invención comprende morina como agente antioxidante. La morina (2',3',4',5,7-pentahidroxiflavona) es un compuesto fenólico que pertenece al grupo de los colorantes flavonoides de las plantas y tiene la siguiente estructura:



En una realización, una composición oral consiste esencialmente de morina y una fase agua-humectante. La

- composición oral que contiene morina es útil para aliviar el daño a los tejidos provocado por radicales libres oxidantes. En otra realización, una composición oral comprende morina, una fase agua-humectante y otros ingredientes efectivos para matar bacterias o para reducir los procesos inflamatorios. La morina puede combinarse con otros agentes terapéuticos para ampliar o reforzar la eficacia de la higiene oral de una composición oral. Por ejemplo, cuando se combina con un agente anticaries, una composición oral que contiene morina y el agente anticaries puede usarse para un doble fin, es decir, tratar la caries y la enfermedad periodontal.
- Otros agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, agentes anticaries y agentes antibacterianos, y agentes que refuerzan el poder antibacteriano. Aunque cualquier agente terapéutico conocido puede usarse junto con la morina, puede ser preferible combinar fuentes de flúor y/o triclosán con morina.
- La morina se añade a las composiciones orales en una cantidad efectiva para de este modo prevenir o tratar las enfermedades inflamatorias orales. La morina puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30%, preferiblemente aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% en peso de la composición oral.
- Una composición oral según la presente invención puede contener uno o más agentes antibacterianos además de morina. La adición de agentes antibacterianos puede potenciar o ampliar la eficacia antibacteriana de la composición dentífrica. Tales agentes antibacterianos incluyen agentes antibacterianos no catiónicos que están basados en compuestos fenólicos o bifenólicos, tales como difenil éteres halogenados tales como triclosán (2,3,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil éter). Otros agentes antibacterianos útiles son, por ejemplo, ésteres, o sales, de arginato, sales de cetil piridinio, compuestos antibacterianos fenólicos (mentol, magonol, honokiol).
- Preferiblemente, el triclosán puede usarse junto con morina para reforzar la eficacia antioxidante y para ampliar la actividad antibacteriana de una formulación oral. Una composición oral que comprenda morina y triclosán no sólo puede suprimir los procesos inflamatorios por la actividad antioxidante de la composición sino que también puede matar a los patógenos provocados por las enfermedades relacionadas con los dientes.
- Estos agentes antibacterianos están incluidos en la composición dentífrica en una concentración de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30% en peso de la composición oral.
- Una composición oral según la presente invención también puede contener como agente anticaries una fuente de iones fluoruro o un ingrediente que proporcione flúor, en cantidades suficientes para suministrar aproximadamente 24 ppm a 5.000 ppm de iones fluoruro e incluir sales inorgánicas de fluoruro, tales como sales solubles de metales alcalinos. En una realización, una composición oral comprende morina, una fase agua-humectante y una fuente de fluoruro. La formulación puede ser útil para prevenir o tratar varias enfermedades relacionadas con los dientes tales como, por ejemplo, la caries, la gingivitis y la periodontitis.
- En otra realización, se añade una fuente de iones fluoruro a una composición oral que comprende morina y uno o más agentes antibacterianos para ampliar el espectro de la eficacia del cuidado oral de la composición. Por ejemplo, un agente antibacteriano preferido puede ser triclosán y una fuente de iones fluoruro preferida puede incluir fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluorosilicato de sodio, monofluorofosfato de sodio (MFP) y fluorosilicato de amonio.
- Además de compuestos de fluoruro, en las composiciones orales de la presente invención también están incluidos agentes antisarro tales como sales de pirofosfato que incluyen sales de pirofosfato de di o tetra-metal alcalino tales como  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ,  $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ,  $\text{Na}_2\text{K}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ,  $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$  y  $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ , polifosfatos tales como tripolifosfato de sodio, hexametáfosfato de sodio, y fosfatos cíclicos tales como tripolifosfato de sodio trimetáfosfato de sodio.
- En las composiciones orales de la presente invención también pueden usarse policarboxilatos aniónicos sintéticos como agentes reforzantes de la eficacia de la morina, y de cualquier agente antibacteriano, antisarro o de cualquier otro agente activo dentro de la composición dentífrica. Tales policarboxilatos aniónicos se emplean en general en forma de sus ácidos libres o preferiblemente de sus sales solubles en agua de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y o preferiblemente sodio) o amonio parcial o, más preferiblemente, completamente neutralizadas. Los preferidos son los copolímeros 1:4 a 4:1 de anhídrido o ácido maleico con otro monómero polimerizable etilénicamente insaturado, preferiblemente metil vinil éter/anhídrido maleico, que tienen un peso molecular (Mw) de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 1.800.000, y lo más preferiblemente aproximadamente 30.000 a aproximadamente 700.000. Ejemplos de estos copolímeros están disponibles en GAF Corporation con el nombre comercial GANTREZ®, por ejemplo, AN 139 (Mw 500.000), AN 119 (Mw 250.000); S-97 grado farmacéutico (Mw 700.000), AN 169 (Mw 1.200.000-1.800.000) y AN 179 (Mw por encima de 1.800.000).
- Cuando está presente, el policarboxilato aniónico se emplea en cantidades efectivas para conseguir el aumento deseado de la eficacia de cualquier agente antibacteriano, antisarro o cualquier otro agente activo dentro de la composición oral.
- Los vehículos oralmente aceptables usados para preparar composiciones dentífricas de la presente invención incluyen una fase acuosa que contiene un humectante en la misma. El humectante es preferiblemente glicerol, sorbitol, xilitol, dipropilenglicol, metil cellosolve, etil cellosolve, aceite de oliva, aceite de ricino, acetato de amilo, acetato de etilo, triestearato de glicerilo y benzoato de bencilo y/o propilenglicol; pero también pueden emplearse

otros humectantes y mezclas de los mismos.

En la preparación de una composición dentífrica, los abrasivos que pueden usarse en la práctica de la presente invención incluyen abrasivos tales como sílices precipitadas que tienen un tamaño medio de partícula de hasta aproximadamente 20 micrómetros, tales como ZEODENT® 115, comercializado por J.M. Huber. Otros abrasivos útiles para dentífricos incluyen metafosfato de sodio, metafosfato de potasio, fosfato de tricalcio, fosfato de dicalcio dihidratado, silicato de aluminio, alúmina calcinada, bentonita y otros materiales silíceos, y sus combinaciones.

Los agentes espesantes usados en las composiciones dentífricas de la presente invención incluyen gomas naturales y sintéticas y coloides. Los agentes espesantes compatibles con la presente composición incluyen agentes espesantes derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa, hidroxialquilcelulosas tales como hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa, gomas tales como goma xantano, poliglicoles de diversos pesos moleculares vendidos con el nombre comercial Polyox y polietilenglicol. Los agentes espesantes inorgánicos que pueden usarse en la práctica de la presente invención incluyen compuestos de sílice amorfa tales como compuestos de sílice coloidal disponibles con la designación comercial CAB-O-SIL® fabricados por Cabot Corporation y distribuidos por Lenape Chemical, Bound Brook, N.J., ZEODENT® 165, de J.M. Huber Chemicals Division, Havre de Grace, Md. 21078; y SYLODENT® 15, disponible en Davison Chemical Division de W.R. Grace Corporation, Baltimore, Md. 21203. Otros agentes espesantes inorgánicos incluyen arcillas naturales y sintéticas, silicato de litio y magnesio y silicato de magnesio y aluminio.

En las composiciones orales de la presente invención se usan tensioactivos para conseguir una acción profiláctica acrecentada y hacer que las composiciones sean cosméticamente más aceptables. El tensioactivo es preferiblemente un material detergente el cual imparte a la composición propiedades detergentes y espumantes.

La composición oral de la presente invención también puede contener agentes aromatizantes y/o compuestos activos antiplaca para refrescar el aliento. Los agentes aromatizantes que se usan en la práctica de la presente invención incluyen aceites esenciales así como diversos aldehídos, ésteres, alcoholes aromatizantes, y materiales similares. Ejemplos de los aceites esenciales incluyen aceites de menta verde, menta, gaulteria, saсаfrás, clavo, salvia, eucalipto, orégano, canela, limón, lima, pomelo, y naranja. También son útiles compuestos químicos tales como mentol, carvona y anetol. De éstos, los más comúnmente empleados son los aceites de menta y menta verde.

El contenido de edulcorantes será normalmente el de un edulcorante sintético (diferente de azúcar).

En las composiciones orales de esta invención pueden incorporarse varios otros materiales, incluyendo desensibilizantes, tales como nitrato de potasio; agentes blanqueantes, tales como peróxido de hidrógeno, peróxido de calcio y peróxido de urea; conservantes; siliconas; y compuestos de clorofila. Estos aditivos, cuando están presentes, se incorporan en las composiciones orales de la presente invención en cantidades que no afectan sustancialmente adversamente a las propiedades y características deseadas.

En la presente invención, una composición oral que contiene morina es para usar en un método para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con los dientes, particularmente la gingivitis y/o la periodontitis, administrando la composición a la cavidad oral de un ser humano o de un animal. El método que usa una composición de morina es especialmente útil para prevenir o tratar enfermedades relacionadas dentales inflamatorias tales como la gingivitis y la periodontitis ya que las presentes composiciones dentífricas tienen una superior eficacia antioxidante. Para ampliar el alcance de la enfermedad diana a tratar, pueden añadirse a la composición de morina uno o más de otros agentes terapéuticos. Por ejemplo, puede usarse una composición que comprende morina y un agente anticaries en un método para impedir o tratar la caries, la gingivitis y la periodontitis. Preferiblemente, la composición dentífrica a administrar puede contener uno o más agentes antibacterianos convencionales tales como triclosán, iones fluoruro, un éster de arginato, solbrol y sales de cetil piridinio. Puede prepararse una composición oral que contenga morina para usar en el método mezclando adecuadamente otros ingredientes como se mencionó anteriormente.

Para el tratamiento efectivo de una enfermedad relacionada con los dientes, la morina puede administrarse a la cavidad oral de un ser humano o de un animal en una cantidad de aproximadamente 10 ppm a aproximadamente 10.000 ppm, preferiblemente, aproximadamente 100 ppm a aproximadamente 5.000 ppm. Y un agente terapéutico usado junto con la morina puede administrarse a un ser humano o a un animal en una cantidad de aproximadamente 10 ppm a aproximadamente 10.000 ppm, preferiblemente, aproximadamente 100 ppm a aproximadamente 5.000 ppm.

La composición oral a usar en el método puede además procesarse para dar diferentes tipos de productos finales para cumplir las necesidades del consumidor. Por ejemplo, la composición a administrar a un ser humano o a un animal puede estar en una forma seleccionada de golosinas y juguetes para mascotas, tiras para refrescar el aliento, enjuagues bucales, pasta de dientes, blanqueantes líquidos, gomas de mascar, perlas, chicles y pastillas.

La invención se ilustra, pero no se limita, adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Son posibles variaciones de los siguientes ejemplos sin apartarse del alcance de la invención.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

5 La eficacia antioxidante de la morina en disoluciones sencillas se ensayó usando el kit LPO-CC Kamiya Bioscience el cual es un ensayo basado en espectroscopía que mide la cantidad de azul de metileno producido. Los procedimientos de reacción usados en el kit se pueden sumarizar como sigue. El hidroperóxido de cumeno (CH) se combina con una mezcla de enzimas de ascórbico oxidasa y lipoproteína lipasa con el fin de producir peróxidos de lípidos. A continuación, las muestras y los patrones se combinan con un segundo reactivo que contiene carbamato de metilo (MCDP) y hemoglobina. En presencia de hemoglobina, los peróxidos de lípidos son convertidos en alcoholes de lípidos los cuales, a su vez, convierten el MCDP en azul de metileno que puede leerse a 674 nm. Esto se traduce en una menor intensidad del color que se mide por espectroscopia a 674 nm. Si el compuesto activo es un antioxidante, debe hacer caer la lectura de densidad óptica desde la que se tomó de la curva de calibrado. En otras palabras, cuanto menor es la lectura de la densidad óptica, mejor es la eficacia antioxidante.

10 Se ensayó una composición sencilla que contenía 1,0% en peso de morina mediante el kit anterior y se comparó con una composición sencilla que contenía 1,0% en peso de vitamina E. La figura 1 ilustra el resultado del experimento. Como se muestra en la figura 1, la morina exhibió una eficacia antioxidante tan buena como la vitamina E, el testigo positivo.

### Ejemplo 2

15 Se ensayó la eficacia antioxidante de las composiciones orales que contienen morina, usando el kit LPO-CC Kamiya Bioscience. Se preparó un dentífrico base usando los ingredientes listados en la tabla 1 siguiente:

20

TABLA I

Ingredientes	Peso (g)
Agua	16,3
Sacarina de sodio	0,3
Fluoruro de sodio	0,2
Glicerol (99,5%)	20,0
Carboximetilceluosa de sodio	1,1
Carragenano iota	0,4
Dióxido de titanio	0,5
Sorbitol sin color marrón (70%)	20,9
GANTREZ® S-97 (15%)	15,0
Hidróxido de sodio (50%)	1,2
ZEODENT® 115	20,0
ZEODENT® 165	1,5
Compuesto activo	0,1
Aroma	1,0
Lauril sulfato de sodio en polvo	1,5
TOTAL	100,0

25

Se formularon tres tipos de composiciones orales, composiciones A, B y C, basadas en el dentífrico común base preparado anteriormente. La composición A se formuló para que contuviera morina 0,3%, aroma 1%, Lauril sulfato de sodio en polvo 1,5%, Zeodent 165 1,5%, Zeodent 115 20,0% y dentífrico base 75,4%. La composición B se formuló para que contuviera triclosán 0,3%, además de los ingredientes de la composición A. La composición C es similar a la composición A excepto que empleó vitamina E 0,3% como agente antioxidante en lugar de morina. Los componentes de las composiciones usadas en un experimento comparativo se sumarizan en la siguiente tabla:

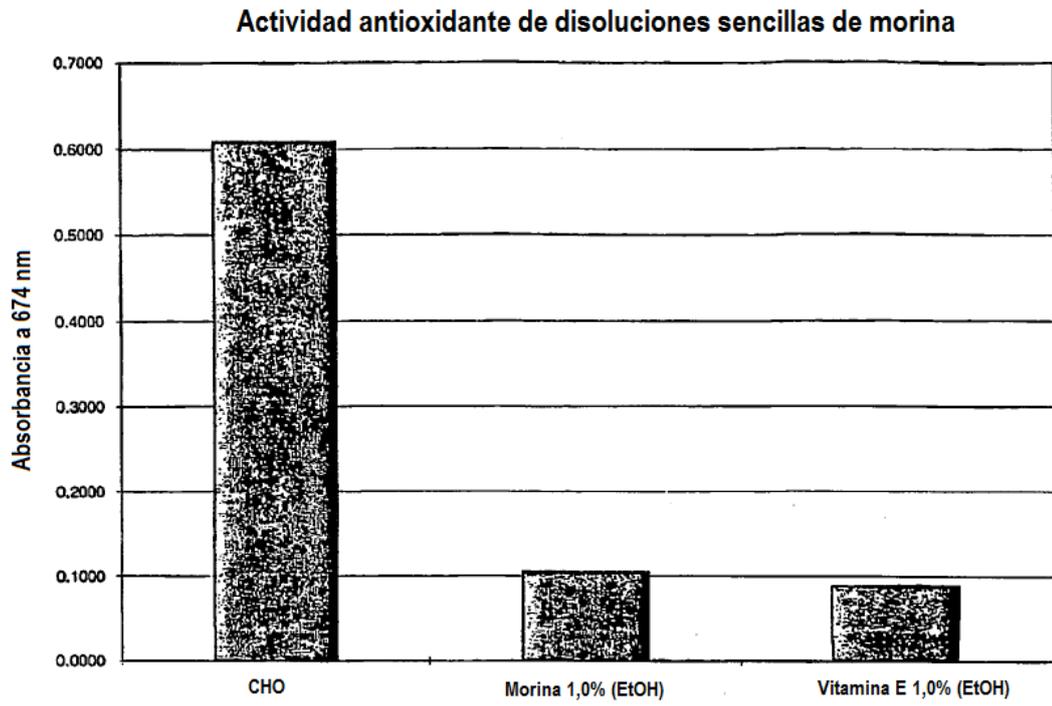
TABLA II

Composición nº	Peso (%)			
	Placebo	A	B	C
<u>Ingredientes</u>				
Triclosán	-	-	0,3	-
Morina	-	0,3	0,3	-
Vitamina E	-	-	-	0,3
Aroma	1,0	1,0	1,0	1,0
Lauril sulfato de sodio en polvo	1,5	1,5	1,5	1,5
ZEODENT® 115	1,5	1,5	1,5	1,5
ZEODENT® 165	20	20,0	20,0	20,0
Dentífrico base	76	75,7	75,4	75,7
TOTAL	100,0	100,0	100,0	100,0

- 5 La eficacia antioxidante de cada composición se evaluó con el mismo protocolo que se usó en el ejemplo 1. La figura 2 muestra la eficacia antioxidante de las composiciones. La composición A, que contenía sólo morina como antioxidante, exhibió eficacia antioxidante bien por encima de la pasta testigo (placebo). Además, se mostró que la composición A era superior a la composición C que contenía vitamina E en términos de eficacia antioxidante. Además, se encontró que la composición B que comprendía morina y triclosán tenía una eficacia antioxidante ligeramente más fuerte que la composición A.
- 10 Aunque la invención se ha descrito con referencia a ejemplos específicos, será evidente para un experto en la técnica que pueden hacerse varias modificaciones a la misma, las cuales caen dentro de su alcance.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición oral para usar en un método para prevenir o reducir la gingivitis o la periodontitis, método que comprende administrar a la cavidad oral de un sujeto humano o animal una cantidad efectiva de la composición oral que esencialmente consiste en morina y una fase agua-humectante.
- 5 2. La composición oral según la reivindicación 1, en la que la morina se administra a la cavidad oral en una cantidad de 10 ppm a 10.000 ppm.
3. La composición oral según la reivindicación 1, en la que la composición oral comprende además un agente antibacteriano, un agente reforzante del poder antibacteriano y una fuente de iones fluoruro.
- 10 4. La composición oral según la reivindicación 3, en la que la morina se administra a la cavidad oral en una cantidad de 100 ppm a 5.000 ppm.
5. La composición oral según cualquier reivindicación precedente, en la que la composición se proporciona en una forma seleccionada de un enjuague bucal, tira oral, pasta de dientes, blanqueante líquido, goma de mascar, perla, chicle, pastilla, golosinas y juguetes para mascotas, y un aerosol.
- 15 6. La composición oral según la reivindicación 1, que además comprende un agente terapéutico seleccionado de hierbas, humectantes, blanqueantes, agentes antiadhesión, triclosán, un éster de arginato, solbrol y sales de cetil piridinio.
7. La composición oral según la reivindicación 1, en la que la composición oral comprende además una fuente de iones fluoruro.
- 20 8. La composición oral según la reivindicación 7, en la que la fuente de iones fluoruro se selecciona de fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de amonio, fluoruro de calcio, fluoruro cuproso, fluoruro de zinc, fluoruro estannoso y fluoruro de bario.
9. La composición oral según la reivindicación 1, en la que el humectante de la fase agua-humectante se selecciona de propilenglicol, dipropilenglicol, metil cellosolve, etil cellosolve, aceite de oliva, aceite de ricino, acetato de amilo, acetato de etilo, triestearato de glicerilo y benzoato de bencilo.
- 25 10. La composición oral según la reivindicación 1, en la que la composición oral comprende además un ingrediente seleccionado de un agente pulidor, un tensioactivo, un agente aromatizante y un edulcorante.



**FIG. 1**

Eficacia antioxidante de pastas que contienen morina y morina + triclosán

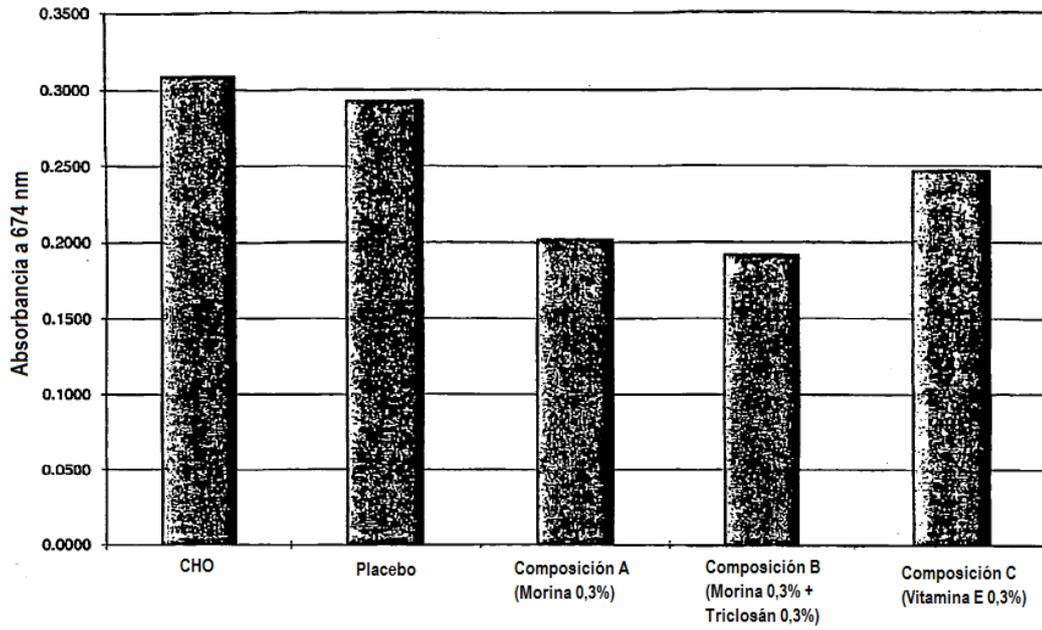


FIG. 2