

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 512**

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 10183506 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013** **EP 2266666**

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

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:  
**03.09.2013**

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 2 421 512 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 antibacterianos bifenólicos

Esta invención se refiere a composiciones orales, en particular a las que comprenden un compuesto antibacteriano.

### Antecedentes de la invención.

- 5 Una serie de enfermedades están asociadas a la acción de las bacterias en la cavidad bucal. Por ejemplo, la gingivitis, una inflamación o infección de las encías y de los huesos alveolares, se cree por lo general que está ocasionada por bacterias que originan la placa dental y las toxinas formadas como subproductos por las bacterias. Además, la placa dental proporciona puntos para la formación de cálculos de sarro. Por lo general se cree que la periodontitis se produce cuando la placa dental que no se ha limpiado se endurece en forma de cálculo (sarro), lo
- 10 que afecta a los ligamentos periodontales. A medida que la placa dental y el sarro siguen formándose, las encías comienzan a retraerse, lo que puede conducir a la inflamación continua, la infección y posiblemente la pérdida de los dientes.

- Para prevenir o tratar estas afecciones, se pueden incorporar antibacterianos a las composiciones de higiene bucal, tales como las pastas dentífricas y colutorios o enjuagues bucales. La aplicación de las composiciones
- 15 antibacterianas en la cavidad bucal tiende a retrasar la formación de la placa dental y las infecciones bucales relacionadas. También es habitual que se den a conocer composiciones orales que contienen componentes que retiran o impiden la formación de sarro. Los agentes antisarro eficaces, tales como los fosfatos, se cree que funcionan en parte interfiriendo con el crecimiento cristalino de la hidroxiapatita en la superficie del diente.

- La eficacia contra la placa dental que presentan los compuestos antibacterianos en una composición dentífrica
- 20 depende de una serie de factores, entre ellos la presencia de otros ingredientes que pueden interferir con su acción. Por ejemplo, algunos compuestos antibacterianos catiónicos y algunos compuestos antibacterianos no iónicos pierden su eficacia cuando se formulan con determinados tensioactivos aniónicos u otros ingredientes activos aniónicos, tales como los fosfatos para el control del sarro. En muchos casos se prefiere el uso de compuestos antibacterianos que no muestran interacciones adversas con tales componentes aniónicos.

- 25 Los extractos de *Magnolia officinalis* (de ahora en adelante «magnolio») y en particular de la corteza, contienen compuestos antibacterianos bifenólicos. Se ha encontrado que los extractos tienen eficacia antibacteriana cuando se formulan, por ejemplo, en formulaciones de pasta dentífrica.

- Los extractos preparados de fuentes naturales tales como el magnolio tienen una composición variable y pueden
- 30 contener muchos compuestos que no son los activos concretos por los cuales se prepara el extracto. Además, la composición de los extractos puede variar de una estación a otra y entre diferentes regiones geográficas. Por estas muchas razones, puede ser deseable sintetizar productos que se producen de forma natural, tal como los encontrados en los extractos de magnolio.

La patente japonesa JP-A-2004-292392 describe la preparación de diaquil-bisfenoles mediante la conjugación oxidativa de p-alkilfenoles.

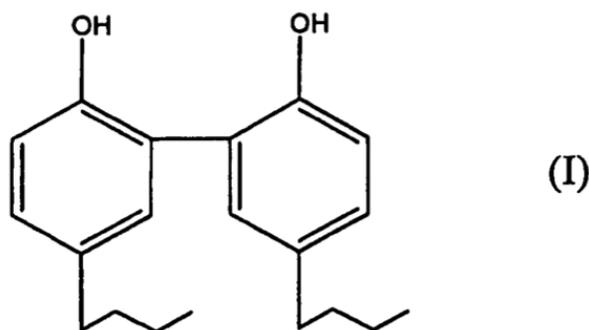
- 35 La patente japonesa JP-A-07-033649 describe un agente bifenílico contra la caries.

### Breve resumen de la invención.

- La invención da a conocer una composición oral de acuerdo con la reivindicación 1. Las características preferidas
- 40 están definidas en las reivindicaciones adjuntas. La invención se basa en parte en el descubrimiento de que un análogo concreto del magnolol —el 5,5'-dibutil-2,2'-dihidroxi-1,1'-bifenilo— es eficaz a modo de componente contra la placa dental y antibacteriano de los dentífricos y de otras composiciones orales. La invención se refiere a diferentes composiciones orales que contienen el compuesto y un vehículo oralmente aceptable. En distintas realizaciones, las composiciones orales antibacterianas y contra la placa dental se dan a conocer en forma de una pasta o un gel, un polvo, un colutorio o enjuague bucal, una pastilla para chupar, goma de mascar, una tira comestible, y similares. El compuesto antibacteriano se sintetiza mediante la acilación de tipo Friedel-Crafts de un
- 45 compuesto bifenólico, seguido de reducción para dar el producto final.

### Descripción detallada de la invención.

En la presente memoria se describe un compuesto antibacteriano 5,5'-dibutil-2,2'-dihidroxi-1,1'-bifenilo representado por la estructura de fórmula (I), que viene a continuación:



Se dan a conocer composiciones orales contra la placa dental que contienen un vehículo oralmente aceptable y que también incluyen una cantidad eficaz antibacteriana del compuesto de fórmula (I). Las composiciones contienen del 5 0,001% al 10% en peso del compuesto de la fórmula (I). Sin limitación, el vehículo oralmente aceptable es un vehículo líquido; un vehículo en polvo; o un vehículo que se disuelve al entrar en contacto con la saliva y otros componentes del medio bucal, tal como, por ejemplo, una película. En otras realizaciones, el vehículo puede comprender una goma base. Las composiciones orales se dan a conocer en forma de una pasta o de un gel. También se describen en la presente memoria composiciones en forma de un polvo, un enjuague bucal, una pastilla 10 para chupar, goma de mascar o una tira comestible. También se describe en la presente memoria un líquido adecuado para pintar una superficie dental, un comprimido desleíble, toallita de papel seca o húmeda desechable, un implante, un hilo dental, y formas que son comestibles o mascables por un animal doméstico pequeño tal como un gato.

En una realización, la invención da a conocer composiciones de pasta o gel que contienen al menos un humectante, 15 al menos un material abrasivo y una cantidad eficaz antibacteriana del compuesto de fórmula (I). Las composiciones de pasta o gel pueden comprender adicionalmente un agente antisarro tal como un compuesto con fosfato, que alternativamente está mezclado con policarboxilatos aniónicos sintéticos. En una realización de ejemplo, la composición de pasta o gel comprende, por ejemplo:

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

20 1-70% en peso del humectante;

1-70% en peso de los compuestos abrasivos;

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

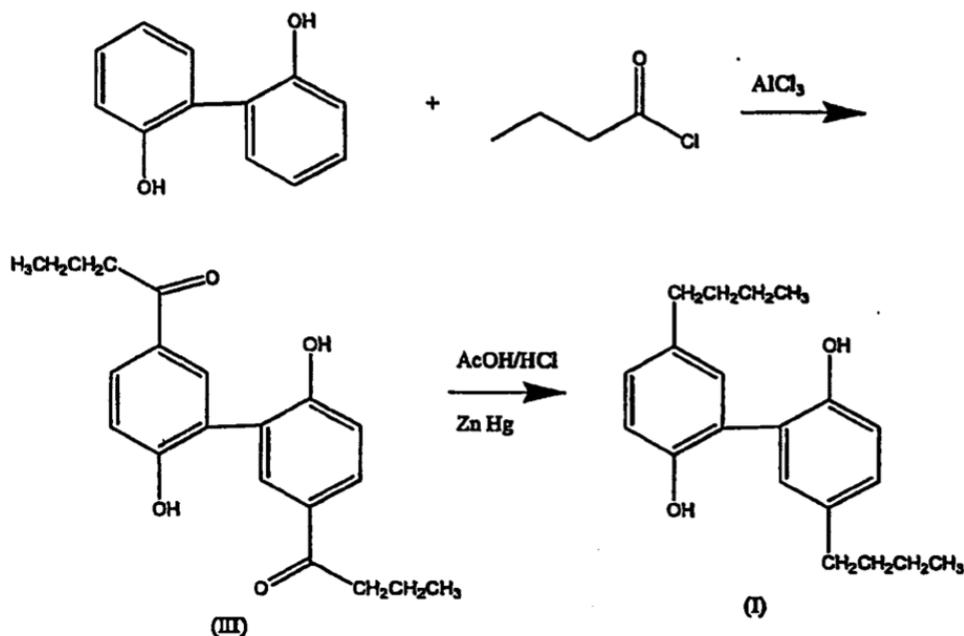
1-10% en peso del tripolifosfato de sodio (STPP).

También se describe en la presente memoria un método para inhibir el crecimiento bacteriano en la cavidad bucal de 25 un sujeto animal, que comprende aplicar a las superficies bucales del sujeto animal una composición antibacteriana que comprende el compuesto de fórmula (I). El método implica cepillar los dientes, enjuagar y/o aplicar a las superficies bucales las composiciones que contienen el compuesto de fórmula (I). Igual que más arriba, el método se puede poner en práctica mediante la aplicación de la composición antibacteriana en una amplia variedad de formas tales como pastas, geles, polvo, colutorio, pintura en geles, tiras o películas comestibles o que se pueden disolver, 30 gomas de mascar, pastillas para chupar y similares.

En diferentes realizaciones, el tratamiento de las superficies bucales con las composiciones antibacterianas que contienen el compuesto de fórmula (I) conducen a la reducción o eliminación de la placa dental, a la prevención o 35 tratamiento de la gingivitis, a la mejora de la halitosis y a la prevención de la periodontitis. La CIM<sub>50</sub> del compuesto de fórmula (I) se ha encontrado que es más baja contra determinadas bacterias bucales que la de un compuesto análogo que contiene grupos propilo.

Los métodos para preparar el compuesto de fórmula (I) incluyen una etapa de hacer reaccionar el 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 intermedio funcional carbonílico. A partir entonces, el intermedio funcional carbonílico se reduce para obtener el compuesto de fórmula (I).

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



En una primera etapa, un 2,2'-dihidroxi-1,1'-bifenilo se hace reaccionar con un haluro de alcanóilo (ilustrado como, p. ej., cloruro de butanoílo) que contiene cuatro carbonos, en presencia de un ácido de Lewis (ilustrado como, p. ej., cloruro de aluminio). El producto de la reacción es un intermedio funcional carbonílico (III). El intermedio funcional carbonílico se reduce después con agentes reductores convencionales para producir el producto final (I). Tal y como se muestra en el esquema, la reducción se lleva a cabo al someter a reflujo en ácido acético y HCl en presencia de una amalgama de mercurio y cinc como agente reductor (reducción de Clemmensen). Se pueden usar otros ácidos de Lewis en la primera etapa y se pueden utilizar otros agentes reductores en la segunda etapa. Los catalizadores del ácido de Lewis y los agentes reductores y las condiciones en las que se pueden utilizar se conocen bien en la técnica, y se puede utilizar cualquiera de tales compuestos y/o condiciones. Las reacciones de reducción, sin limitarse a ellas, incluyen la reducción de Wolff-Kishner, la modificación de Huang-Minlon y una reducción con hidruro de aluminio y litio/cloruro de aluminio.

El compuesto antibacteriano de fórmula (I) se formula con un vehículo oralmente aceptable para dar a conocer composiciones orales que tienen muy diversas formas.

Las composiciones de la invención pueden contener un vehículo oralmente aceptable y una cantidad eficaz antibacteriana del compuesto de fórmula (I). El vehículo abarca todos los componentes de la composición oral salvo el compuesto antibacteriano de fórmula (I). El vehículo puede incluir componentes tales como ingredientes inactivos, excipientes, vehículos y otros ingredientes activos.

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

También se describe en la presente memoria, en un enjuague bucal, que el vehículo puede ser, por ejemplo, un componente líquido de alcohol/agua en el que se disuelven, dispersan, suspenden, o si no se incorporan, los compuestos antibacterianos de la fórmula (I). En una pastilla para chupar que se puede disolver, el vehículo puede ser el material de la matriz sólida que se disuelve en la boca y en las superficies bucales. En las 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 película.

También se describe en la presente memoria una composición oral, en cualquier forma, que incluye compuestos antibacterianos de la fórmula (I), un vehículo adecuado en una forma adecuada, y otros materiales activos o funcionales necesarios para proporcionar las composiciones orales con las propiedades deseadas.

Las composiciones orales de la invención contienen una cantidad eficaz antibacteriana del compuesto de fórmula (I), en donde el compuesto de fórmula (I) está presente en una cantidad del 0,001% al 10%, basada en el peso total de

la composición oral. Por ejemplo, del 0,01% al 5% o del 0,1% al 2%. La cantidad eficaz puede variar según la forma de la composición oral. Por ejemplo, en las pastas, los geles y los polvos, una cantidad eficaz puede ser al menos del 0,01% y más preferiblemente al menos del 0,05%. Preferiblemente, el compuesto de la fórmula (I) se formula al 5% o menos, preferiblemente al 2% o menos, y más preferiblemente al 1% o menos.

- 5 En los enjuagues bucales y colutorios, el compuesto de la fórmula (I) puede ser del 0,001% (o 10 ppm) al 1%. Preferiblemente, el compuesto representado por la fórmula (I) puede estar presente al 0,5% o menos, o al 0,2%. Preferiblemente, es al 0,01% (100 ppm) o más. En diferentes realizaciones, el compuesto representado por la fórmula (I) está presente del 0,03% al 0,12% en peso.

- 10 En las diferentes composiciones de la invención, además del compuesto antibacteriano de la fórmula (I), se incluyen una serie de ingredientes activos y materiales funcionales. Tales materiales incluyen, sin limitación, abrasivos, humectantes, tensioactivos, agentes antisarro, espesantes, modificadores de la viscosidad, agentes anticaries, aromatizantes, colorantes, agentes antibacterianos adicionales, antioxidantes, componentes antiinflamatorios, etcétera. Tales componentes pueden añadirse a las pastas, colutorios, gomas, pastillas para chupar, tiras y otras formas de las composiciones orales de la invención de acuerdo con los procedimientos conocidos.

- 15 En diferentes realizaciones de la presente invención, en donde el vehículo de la composición de cuidado oral es sólido o una pasta, la composición oral preferiblemente comprende un material abrasivo dentalmente aceptable que puede servir bien para pulir el esmalte dental, bien para proporcionar un efecto blanqueador, o bien para retirar la placa dental acumulada. Ejemplos no limitantes incluyen abrasivos de sílice tales como geles de sílice y sílices precipitados. Pueden utilizarse sílices comerciales, tales como ZEODENT® 115, comercializado por J. M. Huber, y SYLODENT® XWA, SYLODENT® 783 o SYLODENT® 650 XWA de Davison Chemical Division de W. R. Grace & Co., Princeton, Nueva Jersey. Otros abrasivos dentífricos adecuados incluyen, sin limitación, metafosfato de sodio, metafosfato de potasio, fosfato de tricalcio, fosfato de dicalcio 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, según el resultado final deseado. En las realizaciones en las que la composición oral es en forma de un sólido o pasta, el material abrasivo está por lo general presente en del 10% al 99% de la composición oral. En determinadas realizaciones, el material de pulido está presente en cantidades del 10% al 75% (por ejemplo, del 10% al 40%, o del 15% al 30%) y del 70% al 99%.

- 30 La composición de la invención comprende al menos un humectante. Puede utilizarse cualquier humectante oralmente aceptable, entre ellos, sin limitación, alcoholes polihídricos tales como glicerina, sorbitol, xilitol y PEG de masa molecular baja. Pueden estar presentes uno o más humectantes en una cantidad total del 1% al 70%, por ejemplo, del 1% al 50%, del 2% al 25%, o del 5% al 15%, en peso de la composición.

- 35 La composición de la invención puede incluir al menos un tensioactivo útil, por ejemplo, para compatibilizar otros componentes de la composición y, gracias a ello, mejorar la estabilidad, para ayudar a la limpieza de la superficie dental mediante detergencia y para formar espuma al agitarlo, p. ej., durante el cepillado con una composición dentífrica de la invención. Puede utilizarse todo tensioactivo oralmente aceptable. Los tensioactivos adecuados incluyen sin limitación sales hidrosolubles de sulfatos de alquilo C<sub>8-20</sub>, monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos C<sub>8-20</sub>, sarcosinatos, tauratos y similares. Ejemplos ilustrativos de éstas y otras clases incluyen sulfato de laurilo y de sodio, sulfonato de monoglicérido de cacahuete y de sodio, sarcosinato de laurilo y de sodio, isetionato de laurilo y de sodio, carboxilato de laurilo y de sodio y bencenosulfonato de docecilo y de sodio. Otros incluyen, sin limitación, poloxámeros, ésteres de sorbitano y polioxietileno, etoxilatos de alcoholes grasos, etoxilatos de alquilfenoles, óxidos de amina terciaria, óxidos de fosfina terciaria, sulfóxidos de dialquilo y similares. Otros ejemplos incluyen, sin limitación, derivados de aminas secundarias y terciarias alifáticas con C<sub>8-20</sub> que tienen un grupo aniónico tal como carboxilato, sulfato, sulfonato, fosfato o fosfonato, tal como cocoamidopropil betaína. Pueden estar presentes uno o más tensioactivos en una cantidad total del 0,01% al 10%, por ejemplo del 0,05% al 5% o del 0,1% al 2%, en peso de la composición.

- 45 La composición puede incluir un agente antisarro oralmente aceptable. Pueden estar presentes uno o más de tales agentes. Los agentes antisarro adecuados incluyen, sin limitación, fosfatos y polifosfatos (por ejemplo, pirofosfatos), ácido poliaminopropanosulfónico (AMPS), citrato de cinc trihidratado, polipéptidos tales como los ácidos poliaspártico y poliglutámico, sulfonatos de poliolefina, fosfatos de poliolefina, difosfonatos tales como azacicloalcano-2,2-difosfonatos (p. ej., 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 fosfonoalcanocarboxílicos y sales de cualquiera de estos agentes, por ejemplo, sus sales de metales alcalinos y de amonio.

- 55 Las sales inorgánicas de polifosfato y fosfato que resultan útiles incluyen, a modo ilustrativo, fosfatos de sodio monobásicos, dibásicos y tribásicos, tripolifosfato de sodio (STPP, por su nombre en inglés), tetrapolifosfato, pirofosfatos de mono-, di-, tri- y tetrasodio, dihidrogenopirofosfato de disodio, trimetafosfato de sodio, hexametafosfato de sodio y similares, en donde el sodio puede reemplazarse opcionalmente por potasio o amonio. Otros agentes antisarro útiles incluyen polímeros de policarboxilato. Estos incluyen polímeros y copolímeros de

monómeros que contienen grupos de ácido carboxílico, tales como ácido acrílico, ácido metacrílico y ácido o anhídrido maleico. Los ejemplos no limitantes incluyen copolímeros de polivinilmetiléter/anhídrido maleico (PVME/MA, por su nombre en inglés), tal como los disponibles con la marca comercial GANTREZ® de ISP, Wayne, Nueva Jersey, Estados Unidos de América. Otros agentes antisarro útiles adicionales incluyen agentes  
 5 secuestradores que incluyen los ácidos hidroxycarboxílicos tales como los ácidos cítrico, fumárico, málico, glutárico y oxálico, y las sales de los mismos, y los ácidos aminopolicarboxílicos tales como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Uno o varios agentes antisarro están opcionalmente presentes en la composición en una cantidad total eficaz contra el sarro, tal como del 0,01% al 50%, por ejemplo del 0,05% al 25% o del 0,1% al 15%, en peso.

En diferentes realizaciones, el sistema antisarro comprende una mezcla de tripolifosfato de sodio (STPP) y un  
 10 pirofosfato de tetrasodio (TSPP). En diferentes realizaciones, la proporción de TSPP por STPP oscila de 1:2 a 1:4. En una realización preferida, el primer ingrediente activo antisarro, el TSPP, está presente del 1% al 2,5% y el segundo ingrediente activo antisarro, el STPP, está presente del 1% al 10%.

En distintas realizaciones, el sistema antisarro comprende adicionalmente un polímero de policarboxilato aniónico  
 15 sintético, presente, por ejemplo, en una cantidad del 0,1% al 5%. En otra realización, el policarboxilato aniónico sintético puede estar presente en una cantidad del 0,5% al 1,5%, más preferiblemente del 1%, de la composición de cuidado oral. En una realización, el sistema antisarro puede incluir un copolímero de anhídrido maleico y metilviniléter, tal como, por ejemplo, el producto GANTREZ® S-97 descrito más arriba.

En distintas realizaciones, la proporción de TSPP por STPP y por el policarboxilato aniónico sintético oscila de  
 20 5:10:1 a 5:20:10 (o 1:4:2). En una realización, el sistema antisarro de la composición para el cuidado oral comprende TSPP, STPP y un policarboxilato tal como un copolímero de anhídrido maleico y metilviniléter a una proporción de 1:7:1. En una realización no limitante, el sistema antisarro consiste esencialmente en TSPP presente del 0,5% al 2,5%, STPP presente del 1% al 10% y un copolímero de anhídrido maleico y metilviniléter presente del 0,5% al 1,5%.

Aún en otra realización, una composición de la invención puede contener un espesante, útil, por ejemplo, para  
 25 conferir una consistencia y/o textura en boca deseadas a la composición. Se puede utilizar todo espesante oralmente aceptable, entre ellos, sin limitación, carbómeros, polímeros de carboxivinilo, carragenanos, en particular carragenano I (carragenano ioita), polímeros celulósicos tales como hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC) y sales de los mismos, p. ej., CMC de sodio, gomas naturales como karaya, xantano, goma arábiga y tragacanto, silicato coloidal de aluminio y magnesio, sílice coloidal y similares. Uno o más espesantes están opcionalmente  
 30 presentes en una cantidad total de aproximadamente el 0,01% al 15%, por ejemplo del 0,1% al 10% o del 0,2% al 5%, en peso de la composición.

Aún en otra realización, una composición de la invención puede incluir al menos un modificador de la viscosidad.  
 Puede utilizarse cualquier modificador de la viscosidad oralmente aceptable, entre ellos, pero sin limitación, aceite  
 35 mineral, vaselina, arcillas y arcillas organomodificadas, sílice de combustión y similares. Pueden estar opcionalmente presentes uno o más modificadores de la viscosidad en una cantidad total del 0,01% al 10%, por ejemplo del 0,1% al 5%, en peso de la composición.

En otra realización, la composición puede contener una fuente de iones fluoruro. Pueden estar presentes una o más  
 40 de tales fuentes. Las fuentes adecuadas de iones fluoruro incluyen sales de fluoruro, monofluorofosfato y fluorosilicato, y fluoruros de amina, entre ellos, olaflur (N'-octadeciltrimetilendiamina-N,N,N'-tris(2-etanol)-dihidrofluoruro). Puede utilizarse cualquiera de tales sales que sea oralmente aceptable, entre ellas, pero sin limitación, sales de metales alcalinos, y sales de amonio, de estaño y de indio. Están opcionalmente presentes una o más sales liberadoras de fluoruro en una cantidad que proporciona un total de 100 a 20.000 ppm, de 200 a 5000 ppm o de 500 a 2500 ppm, de iones fluoruro a la composición. Cuando el fluoruro de sodio es la única sal liberadora  
 45 de fluoruro presente, puede estar presente en la composición de forma ilustrativa una cantidad del 0,01% al 5%, del 0,05% al 1% o del 0,1% al 0,5%, de fluoruro de sodio en peso.

Otros componentes adecuados para incluir en la composición incluyen, sin limitación, aromatizantes, colorantes y  
 otros ingredientes activos tales como antioxidantes y antiinflamatorios. Los componentes están formulados en  
 composiciones orales de acuerdo con los procedimientos conocidos.

El excipiente o vehículo oralmente aceptable en una pastilla, perla o comprimido puede ser un alcohol polihídrico  
 50 hidrosoluble (poliol), sólido y no cariígeno, tal como manitol, xilitol, sorbitol, malitol, hidroxilato de almidón hidrogenado, glucosa hidrogenada, disacáridos hidrogenados, polisacáridos hidrogenados y similares, en una cantidad de aproximadamente el 85% a aproximadamente el 95% de la composición total. Los emulsionantes tales como glicerina, y los lubricantes para formar comprimidos, en cantidades por debajo del 0,1% al 5%, pueden estar  
 55 incorporados en la formulación del comprimido, perla o pastilla para facilitar la preparación de los comprimidos, perlas o pastillas. Los lubricantes adecuados incluyen aceites vegetales tales como el aceite de coco, estearato de magnesio, estearato de aluminio, talco, almidón y CARBOWAX®. Gomas no cariogénas adecuadas incluyen carragenano K, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y similares.

La pastilla, perla o comprimido puede estar opcionalmente revestido con un material de revestimiento tal como ceras, goma laca, carboximetilcelulosa, copolímero de anhídrido maleico/polietileno o carragenano  $\kappa$  para incrementar más el tiempo que el comprimido o pastilla tarda en disolverse en la boca. El comprimido o pastilla sin revestir puede formularse para que se disuelva lentamente, lo que proporciona un ritmo de liberación prolongada de los ingredientes activos de unos 3 a 5 minutos. En consecuencia, la composición sólida de los comprimidos, perlas y pastillas de la dosis de esta realización permiten que el tiempo que están en contacto los dientes de la cavidad bucal con los ingredientes activos antisarro y antibacterianos de la presente invención sea más largo.

Los materiales de goma base para uso en una forma de goma de la composición se conocen bien en la técnica e incluyen bases de goma naturales o sintéticas de las mismas. Las gomas o elastómeros naturales representativos incluyen chicle, caucho natural, jelutong, balatá, gutapercha, leche caspi, serval, gutakay, goma corona y perillo o mezclas de los mismos. Las gomas sintéticas o elastómeros representativos incluyen copolímeros de butadieno y estireno, copolímeros de poliisobutileno y de isobutileno e isopreno. La goma base está incorporada en el producto de goma de mascar a una concentración del 10% al 40% y preferiblemente el 20% al 35%.

La invención se ha descrito más arriba con respecto a diferentes realizaciones preferidas. En los ejemplos siguientes se da a conocer una descripción adicional no limitante.

### Ejemplos.

#### Ejemplo 1

Los análogos dipropílicos y dibutílicos del magnolol se sintetizan mediante la acilación de Friedel-Crafts del 2,2'-difenol con cloruro de propanoilo y cloruro de butanoilo, respectivamente, seguido de la reducción de Clemmensen para producir 5,5'-propil-2,2'-dihidroxi-1,1'-bifenilo y 5,5'-dibutil-2,2'-dihidroxi-1,1'-bifenilo, respectivamente.

#### Ejemplo 2

Se miden los valores de CIM<sub>50</sub> para los derivados dipropílicos y dibutílicos frente a una serie de bacterias, y se comparan con los del triclosán. Los resultados se ofrecen en la tabla I. Los valores numéricos más bajos se corresponden a una actividad antibacteriana más eficaz.

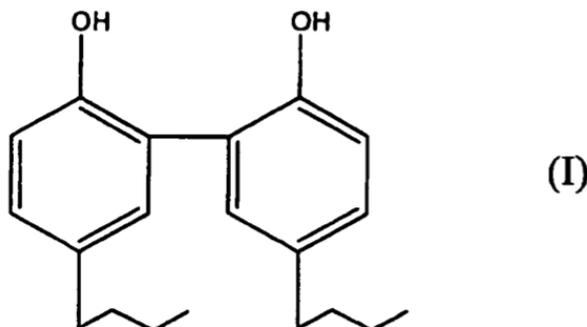
25 TABLA I

Bacterias	CIM <sub>50</sub> para el derivado dipropílico	CIM <sub>50</sub> para el derivado dibutílico	CIM <sub>50</sub> para el 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

Tal y como se puede observar de la tabla I frente a una serie de bacterias de estafilococos, estreptococos y bacilos de la tabla, la CIM<sub>50</sub> del compuesto de fórmula (I) está más de un orden de magnitud por debajo de la del derivado dipropílico, y es equivalente a la del triclosán.

## REIVINDICACIONES

1. Composición oral que comprende una cantidad eficaz antibacteriana de un compuesto representado por la fórmula (I):



5

en la que la composición es una pasta o un gel y comprende adicionalmente un humectante y un compuesto abrasivo, y en donde el compuesto representado por la fórmula (I) está presente en una cantidad del 0,001% al 10% en peso.

2. Composición oral que comprende una cantidad eficaz antibacteriana de un compuesto representado por la fórmula (I): para usarse en la inhibición del crecimiento bacteriano en la cavidad bucal por aplicación de la composición a las superficies de la cavidad bucal, en donde la aplicación comprende opcionalmente el cepillado de los dientes.

3. Composición oral que comprende una cantidad eficaz antibacteriana de un compuesto representado por la fórmula (I): para usarse en el mantenimiento de la salud sistémica mediante la administración tópica de la composición a la superficie de la cavidad bucal.

4. Composición de acuerdo con las reivindicaciones 2 a 3, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) está presente en una cantidad del 0,001% al 10% en peso.

5. Composición de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, en donde la composición es una pasta o un gel y comprende adicionalmente un humectante y un compuesto abrasivo.

6. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición comprende adicionalmente un agente antisarro.

7. Composición de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el agente antisarro comprende un compuesto de fosfato, en donde el agente antisarro comprende opcionalmente pirofosfato de tetrasodio y polifosfato de trisodio, en donde adicionalmente el pirofosfato de tetrasodio y el polifosfato de trisodio se encuentran opcionalmente presentes en una proporción en peso de aproximadamente 1:7.

8. Composición de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el agente antisarro comprende un policarboxilato aniónico sintético.

9. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición comprende adicionalmente un copolímero de anhídrido maleico con metilviniléter.

10. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición comprende adicionalmente un agente seleccionado de triclosán, delmopinal, cloruro de cetilpiridinio, una fuente de iones de cinc, una fuente de iones de estaño, un agente antiinflamatorio y agentes botánicos.

11. Composición de acuerdo con la reivindicación 9 cuando depende de la reivindicación 2, en donde la composición comprende adicionalmente un agente seleccionado de un agente antisarro, un compuesto de fosfato, pirofosfato de tetrasodio y polifosfato de trisodio.