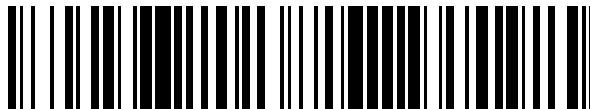


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 057**

21 Número de solicitud: 201590121

51 Int. Cl.:

**A61K 8/98** (2006.01)

**A61Q 11/00** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

**28.05.2013**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**20.07.2016**

88 Fecha de publicación diferida del informe sobre el estado de la técnica:

**27.09.2016**

Fecha de concesión:

**10.04.2017**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**19.04.2017**

73 Titular/es:

**VITALGAIA ESPAÑA, S.L. (100.0%)  
C/ ACISCLO DIAZ, 2- ENTLO.  
30005 MURCIA (Murcia) ES**

72 Inventor/es:

**VIÑAS, Martha Herminia Pérez;  
ABREU, Estela Xe Los Angeles Gispert y  
SALMAN, Jorge Daniel García**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

54 Título: **PASTA DE DIENTES QUE COMPRENDE EXTRACTO DE PROPÓLEOS**

57 Resumen:

Se describe una composición de pasta de dientes que comprende de 0.5% peso a peso a 2% peso a peso de extracto de propóleos, en donde el extracto de propóleos comprende de 85 a 95% peso a peso de material activo.

ES 2 578 057 B1

**PASTA DE DIENTES QUE COMPRENDE EXTRACTO DE PROPÓLEOS**

**DESCRIPCIÓN**

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a una nueva formulación de pasta de dientes.

- 5 Más particularmente, la invención se refiere a una formulación de pasta de dientes que comprende un extracto de propóleos.

Antecedentes de la invención

- 10 El propóleos es una mezcla resinosa recogida por abejas de miel a partir de brotes del árbol, flujos de savia, corteza rota u otras fuentes botánicas. Las resinas vegetales son recolectadas por las abejas y es llevada a la colmena por las abejas, donde las resinas se mezclan con cera para convertirse en propóleos.

Este se usa por las abejas como un sellador para brechas abiertas o espacios no deseados en una colmena. En general, los espacios grandes se llenan usualmente de cera de abejas, mientras que los huecos o espacios más pequeños (aproximadamente 6 mm o menos), se llenan con propóleos.

- 15 El color del propóleos puede variar dependiendo, *inter alia*, de su fuente botánica. Su color puede variar desde el amarillo al blanco, incluyendo tonos de marrón y verde.

El propóleos es pegajoso en y por encima de la temperatura ambiente, 20°C (68°F). A temperaturas más bajas, puede llegar a ser duro y muy frágil

- 20 El propóleos en bruto, de calidad orgánica se recoge generalmente por los apicultores a través de un método de raspado.

- 25 Por lo tanto, el propóleos es un producto natural y biológico y se sabe que tiene una serie de aplicaciones médicas, incluyendo, por ejemplo, como agente antimicrobiano, emoliente, inmunomodulador, antiplaca dental, agente de crecimiento antitumoral y un radioprotector. Aunque todos los tipos de propóleos tienen propiedades similares, *inter alia*, la fuente y el tipo, entre otros factores.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona una composición de pasta de dientes que posee propiedades antimicrobianas, antifúngicas y/o antiinflamatorias. Estas propiedades hacen que sea útil para la limpieza bucal, prevención de caries dentales, periodontopatías y candidiasis.

5 Así, de acuerdo con la invención, se provee una composición de pasta de dientes que comprende desde el 0.5% peso/peso al 2% peso/peso del extracto del propóleos, en donde el extracto de propóleos comprende desde el 85 a 95% peso/peso del material activo.

10 Preferiblemente, la composición de pasta de dientes comprende desde aproximadamente 0.5% peso/peso a aproximadamente 1.5% peso/peso de extracto de propóleos, i.e., desde aproximadamente 0.5 g a aproximadamente 1.5 g de extracto de propóleos por 100 g de pasta de dientes, o desde aproximadamente 0.7% peso/peso a aproximadamente 1.5 g de extracto de propóleos, i.e. desde aproximadamente 0.7 g a aproximadamente 1.5 g de extracto de propóleos por 100 g de pasta de dientes, o desde aproximadamente 0.8% peso/peso a aproximadamente 1% peso/peso de extracto de propóleos, i.e., desde aproximadamente 0.8 g a aproximadamente 1 g de extracto de propóleos por 100 g de pasta de dientes

15 El contenido de material activo (% C) del extracto de propóleos se puede determinar de la siguiente manera:

$$\% C = (RP-R)/PSE$$

en donde RP es el peso del propóleos en bruto:

20 R es el peso del residuo después de la extracción del propóleos en bruto [obtenido después de la evaporación del alcohol]; y

PSE es el peso del extracto

Como anteriormente se describe el valor de % C debe ser de 85% a aproximadamente 90% peso/peso.

25 Ventajosamente, la pasta de dientes de la invención generalmente no requiere otros aditivos utilizados convencionalmente, tales como, extractos de zumos de frutas naturales, componentes chinos tradicionales, extractos de hierbas, etc. Más específicamente, la pasta de dientes de la invención no contiene otros aditivos tales como extracto de zumo de fruta natural, componentes chinos tradicionales, extractos de hierbas con coenzima Q10, extracto de semillas de manzana,

partículas de plata y oro, polvo de sal de bambú y caña, polvo de ganoderma, sericita natural, zeolita, el polvo de algas verdes, serpientes o perlas, carragenina, aloe, farnesol y xilitol, goma de xantano, aceite de limón (esencial), tocoferol, piranososa, perfume y/o fluoruro.

5 Dependiendo, *inter alia*, de las plantas y los árboles en los alrededores de una colmena, la apariencia y la composición de propóleos en bruto pueden variar. El propóleos en bruto es una combinación compleja de un máximo de 180 compuestos diferentes creados a partir de los materiales recogidos por las abejas. Las materias primas se transforman aún más por la saliva de las abejas a medida que se recogen y se mezclan con cera de abeja cuando se devuelve otra vez a la colmena.

10 La composición de pasta de dientes de la invención puede incluir uno o más humectantes, Se entenderá por la persona experta en el arte que un humectante es una sustancia higroscópica generalmente utilizada para ayudar a un producto a retener el agua. Cuando un humectante está presente en la composición de pasta de dientes de la invención será generalmente en una cantidad desde aproximadamente 10 a aproximadamente 30% peso/peso, o aproximadamente 15 a aproximadamente 25% peso/peso, por ejemplo  
15 aproximadamente 20 % peso/peso. Una variedad de humectantes puede ser utilizada en la composición de pasta de dientes y se entiende que más de un humectante se puede utilizar. El humectante utilizado de acuerdo con la invención por lo general es un poliol, en particular un poliol seleccionado a partir de glicerol, sorbitol, propilenglicol, xilitol, lactitol, o mezclas de los mismos. El sorbitol es especialmente útil como humectante, ya que también puede funcionar como un  
20 edulcorante.

Los humectantes preferidos incluyen uno o más de propilenglicol y sorbitol. Preferiblemente, se utiliza una combinación de propilenglicol y sorbitol

25 Cuando el propilenglicol se utiliza como un humectante preferiblemente está presente en una cantidad desde 0.5 a aproximadamente 10% peso/peso, desde aproximadamente 1 a aproximadamente 9% peso/peso; desde aproximadamente 2 a aproximadamente 8% peso/peso; desde aproximadamente 3 a aproximadamente 7% peso/peso; desde aproximadamente 4 a aproximadamente 6% peso/peso; desde aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.5% peso/peso; por ejemplo 5% peso/peso.

30 Cuando se utiliza el sorbitol como un humectante preferiblemente está presente en una cantidad desde 1 a aproximadamente 30% peso/peso, desde aproximadamente 5 a aproximadamente 25%

peso/peso; desde aproximadamente 10 a aproximadamente 20% peso/peso; desde aproximadamente 11 a aproximadamente 19% peso/peso; desde aproximadamente 12 a aproximadamente 18% peso/peso; desde aproximadamente 13 a aproximadamente 17% peso/peso; desde aproximadamente 14 a aproximadamente 16% peso/peso; desde aproximadamente 14.5 a aproximadamente 15.5% peso/peso; por ejemplo 15% peso/peso

La composición de pasta de dientes de la invención puede incluir uno o más abrasivos, por ejemplo, material abrasivo en partículas tal como sílice, alúmina, carbonato de calcio, fosfato dicálcico, pirofosfato de calcio, hidroxiapatita, trimetafosfato, hexametafosfato insoluble, o mezclas de los mismos. Un material abrasivo preferido es el carbonato de calcio precipitado.

La cantidad de material abrasivo puede ser desde aproximadamente 1 a aproximadamente 60% peso/peso; desde aproximadamente 5 a aproximadamente 55% peso/peso; desde aproximadamente 10 a aproximadamente 50% peso/peso; desde aproximadamente 15 a aproximadamente 45% peso/peso; desde aproximadamente 20 a aproximadamente 40% peso/peso; desde aproximadamente 25 a aproximadamente 35% peso/peso; por ejemplo, 30% peso/peso.

La composición de pasta de dientes de la invención puede incluir uno o más agentes espesantes. Tales agentes espesantes incluyen, pero no se limitarán a los polisacáridos carboxilados. Los polisacáridos carboxilados incluyen un derivado de celulosa, en particular un carboxialquil celulosa, y especialmente la carboximetilcelulosa (CMC), por lo general usada como su sal de sodio (SCMC). El polisacárido carboxilado sirve para espesar la pasta de dientes, pero también puede contribuir a las propiedades sensoriales de la pasta de dientes.

La cantidad de agente espesante puede ser desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2% peso/peso; ser desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.9% peso/peso; desde aproximadamente 0.6 a aproximadamente 1.8% peso/peso; desde aproximadamente 0.7 a aproximadamente 1.7% peso/peso; desde aproximadamente 0.8 a aproximadamente 1.6% peso/peso; desde aproximadamente 0.9 a aproximadamente 1.5% peso/peso; desde aproximadamente 1 a aproximadamente 1.4% peso/peso; desde aproximadamente 1.1 a aproximadamente 1.3% peso/peso; por ejemplo 1.2% peso/peso.

La pasta de dientes de la presente invención es ventajosa en que, *inter alia*, tiene propiedades antibacterianas. En particular, la pasta de dientes tiene propiedades antibacterianas contra bacterias gram-positivas. En particular, la pasta de dientes de la invención es eficaz contra uno o más de uno o

más de *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Micrococcus luteus*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* (MRSA) (véase la tabla 1).

Además, el extracto de propóleos utilizado en la pasta de dientes de la invención, generalmente incluirá uno o más de los isoflavonoides isoliquiritigenina, liquiritigenina, formononetina, biocanina A, vestitol y pterocarpanos (véase la Tabla 2).

Además, el extracto de propóleos utilizado en la pasta de dientes de la invención comprenderá generalmente benzofenonas preniladas, el extracto de propóleos utilizado en la pasta de dientes de la invención generalmente incluirá uno o más de los benzofenonas preniladas, seleccionadas del grupo incluyendo nemorosona, propolona A y guttiferona (véase la Tabla 3).

Además, el extracto de propóleos utilizado en la pasta de dientes de la invención comprenderá generalmente uno o más de los triterpenos seleccionados del grupo que incluye  $\beta$ -amirina, lupeol,  $p$ -amirina, cicloartenol y acetato de lupeol (véase la Tabla 4).

Aunque no es esencial, otros ingredientes que se pueden incorporar en la composición de pasta de dientes de la invención incluyen:

soluciones reguladoras de placa, tales como urea, lactato de calcio, glicerofosfato de calcio y poliacrilatos de estroncio;

agentes desensibilizantes, tales como citrato de potasio, cloruro de potasio, tartrato de potasio, bicarbonato de potasio, oxalato de potasio, nitrato de potasio y sales de estroncio;

agentes anticálcico, tales como pirofosfatos de metales alcalinos, polímeros que contienen hipofosfito, fosfonatos orgánicos y fosfocitratos;

biomoléculas, tales como bacteriocinas, anticuerpos y enzimas;

materiales proteínicos, tales como colágeno;

conservantes;

agentes opacificantes;

agentes colorantes;

agentes de ajuste del pH;

agentes edulcorantes, tales como sacarina y sorbitol (*vide supra*);

agentes de blanqueamiento, tales como compuestos peroxi (por ejemplo, peroxidifosfato de potasio);

soluciones reguladoras y sales para regular el pH y la fuerza iónica de la composición; y

5 portadores farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, almidón, sacarosa, agua o sistemas de agua/alcohol.

El agua es un portador farmacéuticamente aceptable particularmente preferido y está presente por lo general en composiciones de la invención desde 10 hasta 40%, en particular de 15 a 35%, y especialmente desde 20 a 30 % peso/peso de la composición total.

10 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición de pasta de dientes que comprende desde 0.5% peso/peso a 2% peso/peso de extracto de propóleos, como se describió anteriormente, un humectante, un abrasivo y un agente espesante.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método de limpieza de los dientes que comprende el cepillado con una composición de pasta de dientes que comprende de 0.5% peso/peso a 2% peso/peso de extracto de propóleos como se ha descrito anteriormente.

15 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método de limpieza de los dientes que comprende el cepillado con una composición de pasta de dientes que comprende de 0.5% peso/peso a 2% peso/peso de extracto de propóleos, como se describió anteriormente, un humectantes, un abrasivo y un agente espesante.

20 La presente invención también proporciona un método de tratamiento o prevención de una o más de caries dental, periodontopatías y candidiasis que comprenden el uso de una composición de pasta de dientes como se ha descrito anteriormente.

25 La presente invención también proporciona un método de preparación de una composición de pasta de dientes como se describió anteriormente que comprende mezclar de 0.5% peso/peso a 2% peso/peso de un extracto de propóleos con un humectante, un abrasivo y un agente espesante. La invención proporciona además un método de preparación de un extracto de propóleos para su uso en una composición de pasta de dientes o un método como se describió anteriormente que comprende la extracción de propóleos en bruto con un alcohol.

El extracto de propóleos se puede preparar mediante la extracción de propóleos en bruto con alcohol, tal como etanol. Preferiblemente, el propóleos en bruto se macera, tritura o de otro modo se desaglomera en partículas que tienen generalmente un diámetro desde aproximadamente 1 cm o menos. Se entenderá por la persona experta en el arte que el propóleos en bruto tratado tendrá una

5 distribución de tamaño de partícula tal que  $\geq 75$  % peso/peso de las partículas de propóleos tienen un diámetro desde aproximadamente 1 cm o menos. Se entenderá por la persona experta en el arte que la distribución del tamaño de partícula de propóleos en bruto trituradas puede variar y puede ser tal que  $\geq 76$ % peso/peso de las partículas de propóleos tienen diámetro desde aproximadamente 1 cm o menos; o  $\geq 77$  % peso/peso de las partículas de propóleos tienen un diámetro desde

10 aproximadamente 1 cm o menos; o  $\geq 78$  % peso/peso de las partículas de propóleos tienen un diámetro desde aproximadamente 1 cm o menos; o  $\geq 79$  % peso/peso de los partículas de propóleos tiene un diámetro de alrededor de 1 cm o menos; o  $\geq 80$  % peso/peso de las partículas de propóleos tienen diámetro desde aproximadamente 1 cm o menos; o  $\geq 85$  % peso/peso de las partículas de propóleos tienen un diámetro desde aproximadamente 1 cm o menos; o  $\geq 90$  % peso/peso de las

15 partículas de propóleos tienen diámetro desde aproximadamente 1 cm o menos; o  $\geq 95$  % peso/peso de las partículas de propóleos tiene un diámetro desde aproximadamente 1 cm o menos.

Así, de acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona un método de preparación de un extracto de propóleos, que comprende la trituración del propóleos en bruto en partículas tal que  $\geq 75$  % peso/peso de las partículas de propóleos tienen un diámetro desde aproximadamente 1 cm o

20 menos.

Si es necesario, el propóleos en bruto se pueden congelar, por ejemplo a aproximadamente  $-20^{\circ}\text{C}$ , con el fin de ayudar a la trituración del propóleos en bruto en partículas como se describe anteriormente.

El procedimiento para la fabricación de un extracto de propóleos se describe con más detalle.

25 Un extracto de propóleos es el producto final obtenido por extracción selectiva de las sustancias activas desde la materia prima de propóleos. Una mezcla de etanol/agua al 70% v/v se utiliza preferiblemente como solvente, para obtener un producto viscoso que comprende desde aproximadamente 85 a aproximadamente 90% peso/peso de propóleos en etanol/agua. Un extracto de grado de calidad debe ser perfectamente soluble en etanol/agua al 70%, sin materiales de

30 desechos sólidos. El rendimiento del proceso puede variar, dependiendo, *inter alia*, del tipo o la fuente



de propóleos, según su contenido de cera y residuos. Se estima un rendimiento medio de 100 g de extracto por kg de propóleos en bruto.

El extracto de propóleos se puede purificar utilizando el método Pichansky. Así, por ejemplo, el propóleos crudo (o en bruto) se pueden macerar en una solución de etanol/agua. Se utiliza el  
5 propóleos crudo (o en bruto) VS alcohol basado en el % de peso/volumen. La calidad final del producto se observa a través de la presencia de sólidos totales. La primera extracción es 50 kg de propóleos en bruto y alcohol al 70% v/v (mezcla de etanol/agua), se filtró a una baja concentración csp 100 litros. En extracciones posteriores, el propóleos residual se usa con etanol al 70% v/v.

El extracto de propóleos se obtiene mediante extracción selectiva de las sustancias activas de la  
10 materia prima de propóleos por etanol de prueba de 70° (i.e., 40% de mezcla etanol/agua), utilizado como solvente, para obtener un producto viscoso con una concentración entre 85 y 90 % peso/peso de propóleos, haciendo el balance con etanol y agua.

Un extracto de calidad debe ser perfectamente soluble en etanol de prueba de 70°, sin generar  
15 residuos sólidos. El rendimiento del propóleos es otro, en función de su contenido de cera y otros residuos. Se estima que un promedio de alrededor de 100 g de extracto de propóleos se obtienen por kg de propóleos en bruto, no purificado.

La invención se describirá ahora solamente a modo de ejemplo. El método descrito que sigue se aplica a una cantidad de 5 a 100 kg de materia prima:

### **Ejemplo 1**

20 Preparación del extracto de propóleos

El procedimiento para la fabricación de un extracto de propóleos se describe con más detalle.

El siguiente método se aplica a una cantidad de 5-100kg de materia prima.

1. Propóleos en bruto:

El propóleos en bruto (de calidad orgánica) fue recogido por los apicultores con un método de  
25 raspado. Es deseable que el propóleos no tenga rastros detectables de cera o impurezas mecánicas y no muestre ningún signo de degradación.

Si es necesario, el propóleos en bruto se puede almacenar entre 5 y 10°C, protegido de la luz y la humedad, por ejemplo, en botellas de plástico (se debe evitar el látex).

## 2. Molienda o Fragmentación/Extracción

RP: peso de propóleos en bruto que se va a procesar

- 5 Los trozos de propóleos se reducirán a partículas desde aproximadamente 1 cm de diámetro o menos, por medio de molienda. Si es necesario, el propóleos se puede congelar, antes de la molienda, a aproximadamente -20 °C.

Una trituradora empleada será en general un recipiente de doble pared. Un fluido caliente, por ejemplo, agua, se hace circular entre las paredes, por ejemplo, a una temperatura de  
10 aproximadamente 45 °C. Se proporciona un sistema de rotación/mezcla dentro de la trituradora.

El propóleos en bruto triturados o fragmentados (peso de RP) se mezcla con etanol en una proporción desde aproximadamente 1 litro de etanol por 600 g de propóleos en bruto. La mezcla se sacude o agita a aproximadamente 50 rpm y después se enfría a aproximadamente 15°C.

## 3. Filtrado

- 15 La mezcla se filtra a continuación, utilizando un filtro de tejido bajo vacío. Es importante que el proceso de filtrado se lleve a cabo a temperatura ambiente (por ejemplo, aproximadamente 20°C) con una solución enfriada, asegurándose de que toda la cera se precipita por solidificación. Si la mezcla es demasiado caliente, esto puede dar lugar a un riesgo de cera que se transfiere a la solución del extracto de propóleos en bruto.

- 20 Se deja que el etanol restante se evapore desde el filtro y los residuos se pesan (R es el peso de los residuos obtenidos después de la evaporación de alcohol).

## 4. Concentración

- Para obtener el extracto de propóleos, el extracto filtrado se concentra por medio de evaporación al vacío recuperando la mayor parte del alcohol de la solución. El extracto se concentró en un  
25 evaporador de vacío a una temperatura por debajo de 50°C, lo que garantiza la calidad del producto final.

Para finalizar el proceso, el extracto se pondera. PSE es el peso del extracto.

El contenido del activo material % C del extracto producido será:

$$\% C = (RP - R)/PSE$$

Este valor debe ser desde aproximadamente 85% a aproximadamente 90 % peso/peso.

$$\% C \text{ min} = 85\% \leq \% C \leq 90\% = \% C \text{ máximo}$$

- 5 Extracto de propóleos debe ser pastoso y pegajoso, como un pegamento.

Si el contenido de alcohol es demasiado alto, el extracto puede ser aguado o demasiado líquido. Si el contenido de alcohol es demasiado bajo, entonces el extracto puede tender a solidificarse y llegar a ser duro e inadecuado para su uso en una formulación de pasta de dientes.

- 10 Se requiere que la evaporación del alcohol se realice hasta que el PSE alcance un nivel de % C a partir de 85 a 90%, lo que significa, su peso es entre:

$$(RP-R)/0,9 \leq PSE \leq (RP-R)/0,85$$

El factor de concentración de propóleos en bruto relacionado con el PSE será:

$$CF = RP/PSE$$

### Ejemplo 2

- 15 Formulación pasta de dientes de propóleos

Cada 100 g contiene:

Ingrediente	Cantidad (g)
Extracto de propóleos	1
Propilenglicol	5
Solución acuosa de sorbitol al 70%	15
Solución silicato de sodio (Na)	2

ES 2 578 057 B1

Ingrediente	Cantidad (g)
Sacarina sódica	15
Sabor*	0.7
Carboximetilcelulosa de sodio	1.2
Carbonato de calcio	30
Solución de lauril sulfato de sodio al 33%	5.6
Aceite mineral	1
Agua purificada csp	23.5
Total	100g

\* se pueden adicionar sabores de eucalipto, canela, fresa, piña, frambuesa y/o anís.

Tabla 1

## Actividad antibacteriana

Muestra No.	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus cereus</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	<i>Klebsiella sp</i>	<i>E. coli</i>
33	24.5	20.0	30.0	20	25.0	29.5	NI	NI
6	25.0	22.5	20.0	20.0	30.0	33.3	NI	NI
61	26.5	20.0	25.0	20.0	20.1	25.0	NI	NI
15	25.0	22.5	25.0	20.0	21.0	25.0	NI	NI
9	17.5	22.5	30.0	20.0	20.0	17.5	NI	NI
29	19.5	16.5	30.0	20.0	20.0	17.5	NI	NI
35	19.5	20.0	35.0	20.0	17.5	23.0	NI	NI
42	NI	10.0	10.0	12.0	NI	NI	NI	NI
8	10.0	9.0	NI	15.0	NI	10.0	NI	NI
21	5.0	5.0	NI	10.0	NI	NI	NI	NI
38	5.0	10.0	NI	12.0	NI	NI	NI	NI

Tabla 2

## Actividades farmacológicas isoflavonoides

Tipo de propóleos	Actividad farmacológica
Isoliquiritigenina	Antineoplásico
	Antiinflamatorio
	Antifúngico
Liquiritigenina	Antiinflamatorio
Formononetina	Actividad estrogénica
Biocanina A	Actividad estrogénica
Vestitol	Antibacteriano ( <i>Helicobacter pylori</i> )
Pterocarpanos	Antifúngico
	Antibacteriano
	Inhibidor de la transcriptasa

Tabla 3

Actividades farmacológicas de benzofenonas preniladas

Benzofenonas preniladas	Actividad farmacológica
nemorosona	Antitumoral
	Antioxidante
	Antiviral
Propolona A	Antimicrobiano
guttiferona	Inhibidores de la transcriptasa inverso

Tabla 4

Actividades farmacológicas de triterpenos

Triterpeno	Actividad farmacológica
$\beta$ -amirina	Antiinflamatorio
	Analgésico
	Antifúngico
	Anxiolítico y antidepresivo
	Hepatoprotector
	Antimicrobiano
	Antiúlceras

Triterpeno	Actividad farmacológica
Lupeol	Antineoplásico
	Antiinflamatorio
	Hipercolesterolémico
	Antifúngico
	Analgésico
$\rho$ -amirina	Antiinflamatorio
Cicloartenol	Antiinflamatorio
Acetato de lupeol	Antiúlceras



**REIVINDICACIONES**

1. Una composición de pasta de dientes que comprende de 0.5 % peso/peso a 2 % peso/peso de extracto de propóleos en donde éste comprende de 85 a 95 % peso/peso de material activo.
2. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende de 0.5 %  
5 peso/peso a 1.5 % peso/peso de extracto de propóleos.
3. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 en donde el contenido del material activo (% C) del extracto de propóleos es desde aproximadamente 85% a aproximadamente 90 % peso/peso.
4. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones  
10 anteriores, en donde la composición incluye uno o más humectantes.
5. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el humectante está presente en una cantidad desde aproximadamente 10 a aproximadamente 30% peso/peso.
6. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con las reivindicaciones 4 o 5, en donde el  
15 humectante es un poliol seleccionado a partir de glicerol, sorbitol, propilenglicol, xilitol, lactitol, o mezclas de los mismos.
7. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde el humectante es uno más de propilenglicol y sorbitol.
8. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en donde el humectante es propilenglicol.
- 20 9. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, donde el humectante está presente en una cantidad desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10 % peso/peso.
10. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en donde el humectante es el sorbitol.
- 25 11. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el humectante está presente en una cantidad desde aproximadamente 1 a aproximadamente 30 % peso/peso.

12. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el humectante es una combinación de propilenglicol y sorbitol.
13. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición incluye uno o más abrasivos.
- 5 14. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el abrasivo está presente en una cantidad desde aproximadamente 1 a aproximadamente 60 % peso/peso.
15. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con las reivindicaciones 13 o 14, en donde el abrasivo es un material abrasivo en partículas.
16. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a  
10 15, en donde el abrasivo se selecciona de uno o más de una sílice, alúmina, carbonato de calcio, fosfato dicálcico, pirofosfato de calcio, hidroxiapatita, trimetafosfato, hexametafosfato insoluble, o mezclas de los mismos.
17. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en donde el abrasivo es carbonato de calcio precipitado.
- 15 18. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición incluye uno o más agentes espesantes.
19. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el agente espesante está presente en una cantidad desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2 % peso/peso.
- 20 20. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con las reivindicaciones 18 a 19, en donde el agente espesante es un polisacárido carboxilado.
21. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el polisacárido carboxilado es un derivado de celulosa.
22. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el derivado  
25 de celulosa es un carboxialquil celulosa.
23. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con la reivindicación 22, en donde la carboxialquil celulosa es carboximetilcelulosa (CMC).

24. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene propiedades antibacterianas.
25. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene propiedades antibacterianas contra bacterias gram-positivas.
- 5 26. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con la reivindicación 25, en donde las bacterias gram-positivas se seleccionan de uno o más *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Micrococcus luteus*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermis* y *Staphylococcus aureus* (MRSA).
27. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el extracto de propóleos comprende uno o más isoflavonoides.
- 10 28. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con la reivindicación 27, en donde los isoflavonoides son isoliquiritigenina, liquiritigenina, formononetina, biocanina A, vestitol y pterocarpanos.
29. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el extracto de propóleos comprende benzofenonas preniladas.
- 15 30. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con la reivindicación 29, en donde las benzofenonas preniladas se seleccionan del grupo que incluyen nemorosona, propolona A y guttiferona.
31. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende uno o más triterpenos.
- 20 32. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con la reivindicación 31, en donde los triterpenos se seleccionan del grupo que incluyen uno o más de  $\beta$ -amirina, lupeol,  $\rho$ -amirina, cicloartenol y acetato de lupeol.
33. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que incluye un portador farmacéuticamente aceptable.
- 25 34. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con la reivindicación 33, en donde el portador farmacéuticamente aceptable es agua.

35. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el agua está presente en una cantidad de 10 a 40% peso/peso.

36. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende de 0.5% peso/peso a 2% peso/peso de extracto de propóleos, un humectante, un abrasivo y un agente espesante.

5

37. Una composición de pasta de dientes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde cada 100 g de la composición contiene:

Ingrediente	Cantidad (g)
Extracto de propóleos	1
Propilenglicol	5
Solución acuosa de sorbitol al 70%, v/v	15
Solución silicato de Na	2
Sacarina sódica	15
Sabor*	0.7
Carboximetilcelulosa de sodio	1.2
Carbonato de calcio	30
Solución de lauril sulfato de sodio al 33%	5.6
Aceite mineral	1
Agua purificada csp	23.5
Total	100g

38. Un método de limpieza de los dientes que comprende el cepillado con una composición de pasta de dientes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
39. Un método de acuerdo con la reivindicación 38, en donde la composición de pasta de dientes comprende de 0.5% peso/peso a 2% peso/peso de extracto de propóleos, como se describió anteriormente, un humectante, un abrasivo y un agente espesante.
40. Un método de preparación de una composición de pasta de dientes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37 que comprende mezclar de 0.5% peso/peso a 2% peso/peso de un extracto de propóleos con un humectante, un abrasivo y un agente espesante.
41. Un método de preparación de un extracto de los propóleos para su uso en una composición de pasta de dientes o un método como se describió anteriormente que comprende la extracción de propóleos en bruto con un alcohol.
42. Un método de preparación de un extracto de propóleos de acuerdo con la reivindicación 41, que comprende macerar o triturar propóleos en bruto en partículas que tienen generalmente un diámetro desde aproximadamente 1 cm o menos.
43. Un método de preparación de un extracto de propóleos de acuerdo con las reivindicaciones 41 o 42, en donde los propóleos en bruto tratados tiene una distribución de tamaño de partícula tal que  $\geq 75\%$  peso/peso de las partículas de propóleos tienen un diámetro desde aproximadamente 1 cm o menos.
44. Un método de preparación de un extracto de propóleos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 41 a 43, en donde el propóleos en bruto se congela con el fin de ayudar a la maceración o trituración del propóleos en bruto en partículas.



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201590121

②② Fecha de presentación de la solicitud: 28.05.2013

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K8/98** (2006.01)  
**A61Q11/00** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 2012288454 A1 (ZHAO WENZHONG) 15/11/2012, Párrafos [0007], [0008], [0052]; ejemplos 1-17; reivindicación 15.	1-44
X	WO 2012029015 A2 (UNIV DE LA FRONTERA et al.) 08/03/2012, Ejemplo 1; reivindicaciones 1-4.	1-44
X	FR 2932386 A1 (DOHAN DAVID MARCEL et al.) 18/12/2009, Ejemplos 1, 3; reivindicaciones 1, 2.	1-40
X	WO 2006109344 A2 (GASPARINI GIANLUIGI et al.) 19/10/2006, página 3, líneas 16-20; página 4, líneas 15-31; página 5, Línea 30-página 6, línea 25; reivindicaciones 1-6.	1-40
X	US 6027716 A (LEVIN ORNA et al.) 22/02/2000, Ejemplo 6.	1-40

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
15.09.2016

Examinador  
N. Vera Gutierrez

Página  
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61Q

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 15.09.2016

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-40	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 41-44	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-44	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.



**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 2012288454 A1 (ZHAO WENZHONG)	15.11.2012
D02	WO 2012029015 A2 (UNIV DE LA FRONTERA et al.)	08.03.2012
D03	FR 2932386 A1 (DOHAN DAVID MARCEL et al.)	18.12.2009
D04	WO 2006109344 A2 (GASPARINI GIANLUIGI et al.)	19.10.2006
D05	US 6027716 A (LEVIN ORNA et al.)	22.02.2000

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La reivindicación 1 se refiere a una composición de pasta de dientes que comprende de 0,5% a 2% peso/peso de un extracto de propóleos en donde éste comprende de 85 a 95% peso/peso de material activo. Se considera que dicha composición se verá anticipada por cualquier composición que comprenda entre 0,425 y 1,9% peso/peso de material activo procedente de un extracto de propóleos.

El documento D01 divulga composiciones dentífricas que comprenden un extracto de propóleos, en una cantidad de 0,4-4% peso/peso (reivindicación 1). Sin embargo, en D01 no se menciona cuál es la concentración del extracto de propóleos utilizado. En el párrafo [0052] se describe la obtención del extracto por las siguientes etapas: congelación del propóleo, trituración del polvo y mezcla de las partículas trituradas con etanol en una relación 1-4.

Por tanto, a la vista de lo divulgado en D01, se considera que el objeto de las reivindicaciones 41-44 de la solicitud no es nuevo (Artículo 6.1 L.P.).

D02 divulga composiciones dentífricas que comprende un extracto de propóleos. La composición del ejemplo 1 comprende 6g de un extracto de propóleos al 50%, lo que supone una concentración de propóleos del 3%.

Los documentos D03-D05 divulgan composiciones para el cuidado bucal que comprenden extractos de propóleos. En ninguno de ellos se menciona la concentración del extracto de propóleos empleado.

Ninguno de los documentos citados divulga composiciones de pasta de dientes que comprendan de 0,5% a 2% peso/peso de un extracto de propóleos en donde éste comprenda de 85 a 95% peso/peso de material activo.

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-40 es nuevo (Artículo 6.1 L.P.).

Sin embargo, se considera que las reivindicaciones 1-40 no cumplen el requisito de actividad inventiva según el Artículo 8.1 L.P. por los siguientes motivos:

El documento D01 se considera el estado de la técnica más cercano al objeto de la reivindicación 1. Divulga una composición en forma de pasta de dientes que comprende una solución de extracto de propóleos (ejemplos 1-17) en una proporción entre 0,4 y 4%. La cantidad de principio activo en dicho extracto de propóleos no se menciona.

La diferencia entre el documento D01 y el objeto de la reivindicación 1 de la solicitud radica en que el contenido de principio activo derivado de propóleos es 0,475-1,9% peso/peso. La solicitud tal como fue presentada no contiene ninguna información que revele un efecto inesperado asociado a esa diferencia.

El problema planteado en la solicitud consiste en proporcionar una composición dentífrica alternativa, que comprenda extracto de propóleos.

Se considera que el experto en la materia, con vistas a proporcionar una composición alternativa, no necesitaría ningún esfuerzo inventivo para modificar la concentración de la solución del extracto de propóleos y así obtener la composición de la reivindicación 1. El hecho de modificar la concentración de una solución forma parte de la práctica habitual y no se puede considerar inventivo, en ausencia de un efecto sorprendente asociado a ese rango seleccionado.

Las reivindicaciones dependientes 2-39 no parecen contener ninguna característica adicional que, en combinación con las características de cualquiera de las reivindicaciones de las que dependen, cumplan los requisitos respecto a la actividad inventiva, dado que los componentes de la presente solicitud son muy conocidos en el estado de la técnica. La combinación de estos componentes se considera una selección arbitraria entre los componentes que el experto en la materia encontraría en el estado de la técnica.

El mismo razonamiento puede aplicarse a la reivindicación 40, relativa al método de preparación de la composición de pasta de dientes según la reivindicación 1.

Por tanto, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-44 de la solicitud no implica actividad inventiva (Artículo 8.1 L.P.).