

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 611**

51 Int. Cl.:

A61K 8/34	(2006.01)
A61K 8/37	(2006.01)
A61K 8/49	(2006.01)
A61Q 11/00	(2006.01)
A61K 8/86	(2006.01)
A61K 8/90	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2014 PCT/US2014/015723**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014 WO2014133744**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2014 E 14705957 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2961372**

54 Título: **Composiciones para el cuidado oral**

30 Prioridad:
26.02.2013 US 201313777379

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.06.2017

73 Titular/es:
**JOHNSON & JOHNSON CONSUMER INC.
(100.0%)
199 Grandview Road
Skillman, NJ 08558, US**

72 Inventor/es:
**QUEIROZ, DANIEL y
SUN, FRANK**

74 Agente/Representante:
IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 617 611 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).

Composiciones para el cuidado oral**Descripción:**5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a composiciones orales, que comprenden tensioactivos selectos de copolímeros en bloque de óxido de polietileno-óxido de polipropileno. También se desvelan procedimientos para usar las composiciones.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION**[0002]**

15 La base de datos Mintel GNPD; 1 de junio de 2010, "enjuague bucal" (acceso a la base de datos n°.1343978) se refiere a un enjuague bucal comercial que contiene cloruro de cetilpiridinio. La base de datos Mintel GNPD; 1 de diciembre de 2005, "enjuague bucal" (acceso a la base de datos n°. 10244301) se refiere a un enjuague bucal comercial que contiene alcohol. La patente 2142536 A GB se refiere a dentífricos que contienen maltitol como humectante la patente 2401999 A2 EP se refiere a enjuagues bucales bioactivos sin alcohol con aceites esenciales. La patente americana US 2004/018154 A1 se refiere a composiciones de cuidado bucal que comprenden compuestos tropolones WO 02/07691 A2 se refiere a composiciones para inhibir la placa y eliminar manchas en dientes.

20

25 [0003] La formación y estabilización de sistemas de dispersión coloidal ha sido ampliamente estudiada. La estabilización de estos sistemas puede mejorarse añadiendo un agente activo superficial o tensioactivo para modificar las interacciones interfaciales entre los componentes del sistema. En la selección del tensioactivo para tales sistemas, se considera tradicionalmente el equilibrio hidrófilo-lipófilo del tensioactivo (HLB). La escala HLB se basa en el porcentaje relativo de grupos hidrofílicos a lipofílicos en la molécula tensioactiva. Por ejemplo, una emulsión de aceite en agua (A/A) requeriría un valor elevado de HLB (por ejemplo,10-18) para solubilizar las moléculas en agua. Sin embargo, la escala HLB de por sí, no indica si un tensioactivo específico será eficaz como agente de administración de principios activos. En tales situaciones, en las que el sistema de dispersión coloidal incluye principios activos, también debe considerarse la estructura de la molécula tensioactiva.

30

35 [0004] Cuando están presentes, las micelas en un sistema de dispersión coloidal existen en equilibrio dinámico en el que la velocidad de intercambio (o movimiento) de los tensioactivos entre la fase continua y la fase micelar varía dependiendo de la estructura de la molécula tensioactiva. Esta velocidad, a su vez, afecta a la capacidad del principio activo para difundirse hacia dentro y hacia fuera de las micelas. Sin estar limitado a teoría alguna, se cree que la eficacia de un principio activo está ligada a la capacidad del principio activo para difundirse fuera de las micelas; más específicamente, se cree que el tamaño de las cadenas hidrófobas (para sistemas de agua en aceite) o hidrofílicas (para sistemas de aceite en agua) de tensioactivos controla la capacidad del principio activo, solubilizado en el núcleo de una micela, para difundir dentro o fuera de la micela.

40

45 [0005] La publicación de la patente estadounidense 2012/0003163 A1 enseña que los poloxámeros afectan negativamente a la biodisponibilidad de aceites esenciales usados como principios activos. Una teoría no limitativa de este efecto negativo se refiere al número de unidades de bloque en dichos poloxámeros y la relación de los bloques de óxido de polietileno (PEO) y óxido de polipropileno (PPO), es decir, poloxámeros que tienen números mayores de bloques de PPO y una longitud de copolímero mayor a 30 unidades (bloques) produce una asociación fuerte (o aumenta la resistencia de la) asociación entre los bloques de PPO y el principio activo, bloqueando el principio activo en el núcleo de la micela y reduciendo la biodisponibilidad.

50

55 [0006] Debido a tales efectos negativos sobre la biodisponibilidad del principio activo, tensioactivos aniónicos tales como el lauril sulfato de sodio (SLS) son típicamente sustituidos por poloxámeros. Tales tensioactivos aniónicos tienen poco efecto sobre la biodisponibilidad del principio activo ya que funcionan como dispersantes y no emulsionantes para los aceites esenciales, los cuales les permiten tener menor efecto sobre la biodisponibilidad. En ciertas situaciones, sin embargo, el uso de SLS puede estar limitado en vista de sus propiedades irritantes cutáneas/mucosas. Poloxámeros, por otra parte, no irritan la piel o las superficies mucosas. Existe, por lo tanto, todavía una necesidad de poloxámeros que aumenten o mejoren de otro modo la biodisponibilidad de principios activos como los aceites esenciales.

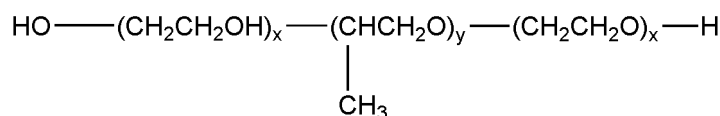
60

60 [0007] Los presentes inventores han encontrado que los copolímeros en bloque de PEO-PPO que tienen una relación de bloques de PEO y PPO mayor de 0,8:1 a 4:1 reducen la asociación entre los bloques de PPO y los principios activos, mejorando la biodisponibilidad.

65 SUMARIO DE LA INVENCION

[0008] Se ha descubierto que el objetivo antes mencionado puede conseguirse mediante las composiciones proporcionadas en el presente documento. En una realización, la presente invención proporciona una composición oral que comprende:

- 5 i. un tensioactivo de polímero en bloque de óxido de polietileno-óxido de polipropileno de fórmula:



10 en la que "x" representa el número medio de unidades de PEO y es un número entero de 10 a 100; "y" representa el número medio de unidades de PPO y es un número entero menor o igual a 30; y la relación de "x" a "y" es de 0,8:1 a 4:1 (o aproximadamente 4:1);

- 15 ii. uno o más agentes bioactivos insolubles en agua; y
iii. al menos un disolvente oralmente aceptable.

20 en el que el pH de la composición se mantiene en un intervalo por debajo de 5.

[0009] En otras realizaciones adicionales, la presente invención se refiere a composiciones como las definidas anteriormente para su uso en procedimientos para tratar placa, gingivitis, enfermedad periodontal u olor bucal, que comprende la etapa de aplicar a los tejidos (es decir, suaves y duros) de la cavidad oral de un mamífero que necesita dicho tratamiento la composición oral de la presente invención en una cantidad eficaz para reducir o prevenir la caries dental y/o reducir o prevenir los síntomas asociados con placa, gingivitis o enfermedad periodontal.

[0010] En otras realizaciones adicionales, la presente invención se refiere a composiciones como las definidas anteriormente para su uso en procedimientos para tratar o reducir síntomas asociados con tejido inflamado, que comprende la etapa de aplicar a los tejidos de un mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad de la composición de la presente invención eficaz para reducir los síntomas de inflamación asociados.

[0011] En otras realizaciones adicionales, la presente invención se refiere a composiciones como las definidas anteriormente para su uso en procedimientos para reducir el número de microorganismos orales responsables de la placa, gingivitis, enfermedad periodontal u olor bucal, que comprende la etapa de aplicar a los tejidos de la cavidad oral de un mamífero que tiene tales microorganismos, una cantidad de la composición de la presente invención eficaz para reducir el número de tales microorganismos orales.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0012] Las composiciones de la presente invención pueden comprender, consistir en o consistir esencialmente de los elementos esenciales y limitaciones de la invención descrita en el presente documento, así como cualquiera de los principios, componentes, o limitaciones adicionales u opcionales descritos en el presente documento. El término "que comprende" (y sus variaciones gramaticales) tal como se usa en el presente documento se utiliza en el sentido inclusivo de "tener" o "incluir" y no en el sentido exclusivo de "que consiste únicamente en."

[0013] Los términos "un" y "el", tal como se usan en el presente documento, se entiende que abarcan tanto el plural como el singular.

[0014] La frase "aceptable oralmente" significa que el portador es adecuado para su aplicación a las superficies de la cavidad oral o su gestión por un organismo vivo incluyendo, pero sin limitarse a, mamíferos y seres humanos sin tonicidad excesiva, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica y similares.

[0015] Por "composición de higiene oral" se entiende un producto, que en el curso normal de empleo, no se ingiere intencionadamente con fines de administración sistémica de agentes terapéuticos particulares, sino que se mantiene en la cavidad oral durante un tiempo suficiente para contactar sustancialmente con todas las superficies dentales y/o tejidos orales con fines de actividad oral. La composición de higiene oral puede estar en diversas formas incluyendo pasta dentífrica, dentífrico, gel de dientes, gel subgingival, enjuague bucal, soluciones, mousse, espuma, producto para el cuidado de la dentadura, spray bucal, pastilla o comprimido masticable. La composición de higiene oral también se puede incorporar sobre hilo dental, tiras o películas para aplicación directa o unión a superficies orales o integradas en un dispositivo o aplicador tal como un cepillo de dientes o roll-ons. Tales aplicadores pueden ser para uso único o múltiple.

[0016] La expresión "nivel reducido" o "esencialmente libre" de alcohol significa una cantidad de un alcohol monohídrico de C₂-C₄ de hasta 10 % v/v (o aproximadamente el 10 % v/v), opcionalmente, hasta 5 % v/v (o aproximadamente 5 % v/v), opcionalmente, hasta 1,0 % v/v (o aproximadamente 1,0 % v/v), opcionalmente hasta

0,1 % v/v (o aproximadamente 0,1 % v/v) en volumen de la composición total. Opcionalmente, las composiciones de la presente invención están libres de alcoholes monohídricos de C₂-C₄.

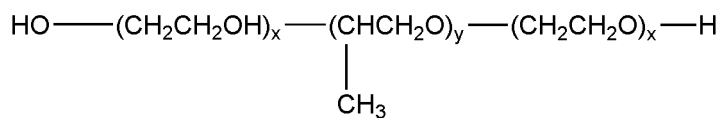
5 **[0017]** Todos los porcentajes, partes y relaciones se basan en el peso global de la composición de la presente invención, a menos que se especifique otra cosa. Todas estas ponderaciones que se refieren a los principios enumerados se basan en el nivel del principio particular descrito y, por lo tanto, no incluyen portadores o subproductos que pueden estar incluidos en materiales comercialmente disponibles, a menos que se especifique otra cosa.

10 **[0018]** Las composiciones de la presente invención pueden estar en forma de colutorios, enjuagues bucales, dentífricos, pastas dentífricas, geles, soluciones o tiras tales como tiras de blanqueamiento dental sin peróxido y similares.

15 Tensioactivo de copolímero en bloque de óxido de polietileno y polipropileno

[0019] Los poloxámeros son copolímeros tribloque no iónicos compuestos por una cadena hidrofóbica central de óxido de polipropileno flanqueada por dos cadenas hidrofílicas de óxido de polietileno. Los poloxámeros también se conocen por el nombre comercial PLURONIC (BASF, Florham Park, NJ.).

20 **[0020]** Las composiciones de la presente invención comprenden un tensioactivo de polímero en bloque de óxido de polietileno-óxido de polipropileno de fórmula:



25 en la que "x" representa el número medio de unidades de PEO y es un número entero de 10 a 100, opcionalmente de 10 a 80, u opcionalmente de 16 a 80; "y" representa el número medio de unidades de PPO y es un número entero menor o igual a 30, o opcionalmente de 16 a 30 y la relación de "x" a "y" no es mayor de 4:1 (o aproximadamente 4:1), opcionalmente 3:1 (o aproximadamente 3:1), opcionalmente 2,8:1 (o aproximadamente 2,8:1), opcionalmente 2:1 (o aproximadamente 2:1), u opcionalmente 1:1 (o aproximadamente 1:1), pero la relación de "x" a "y" es al menos 0,8:1 (o aproximadamente 0,8:1). En ciertas realizaciones, la relación de "x" a "y" es de 2,7:1 (o aproximadamente 2,7:1). En ciertas realizaciones, la relación de "x" a "y" es 1:1 (o aproximadamente 1:1). Cualquiera de los polímeros descritos en el presente documento con una estructura no consecuyente con la fórmula anterior son únicamente para referencia y no forman parte de la invención.

30 **[0021]** Estos productos son mezclas complejas de copolímeros producidos en una amplia gama de pesos moleculares (1100-14000) con grados variables de óxido de etileno y óxido de propileno. Los polímeros en bloque se preparan por polimerización de óxido de propileno de forma controlada para proporcionar un peso deseado seguido de etoxilación con óxido de etileno. Ejemplos de poloxámeros útiles incluyen, pero sin limitarse a:

Poloxámero	PLURONIC	"y" (nº medio de unidades de PPO)	"x" (nº medio de unidades de PEO)
108	F38	17,1	18,8
188	F68	29	76,4
238	F88	39,3	103,6
338	F108	50,3	132,7
407	F127	65,2	100,2
237	F 87	39,8	61,3
335	P105	56	36,9
185	P 65	29,3	19,3

60 **[0022]** Se puede encontrar más información sobre poloxámeros en: Batrakova y col., J. Pharmacol Exptl. Therapeu. 2003, 304, págs. 845-854; La Patente de EE.UU. 6.218.438 de Alakhov y col. ; La Patente de EE.UU. 6.849.598 de Lambert, Jr. ; Kabanov y col., Macromolecules 1995, 28, págs 2303 - 2314; Varsheny y col., JACS 2004, 126, págs. 5108 - 5112; Y Chiappetta y Sosnik, Eur. J. Pharm. Biopharm. 2007, 66, págs. 3003-3017.

[0023] En ciertas realizaciones, el poloxámero se selecciona del grupo que consiste en poloxámero 108, poloxámero 188 o mezclas de los mismos. En otras realizaciones, el poloxámero es el poloxámero 188.

5 **[0024]** El tensioactivo del copolímero en bloque PEO-PPO puede estar presente en concentraciones de 0,001 % a 15 %, opcionalmente de 0,01 % a 10 %, opcionalmente de 0,05 % a 5 %, u opcionalmente de 0,1 % a 3 %.

Agentes bioactivos insolubles en agua

10 **[0025]** Las composiciones de la presente invención también comprenden un agente bioactivo insoluble en agua. Ejemplos típicos de tales agentes, útiles cuando se consideran eficacia, seguridad y formulación anticaries, antiplaca, anti gingivitis o enfermedad periodontal (o reducción de los síntomas) son:

15 I. Agentes bioactivos antimicrobianos insolubles en agua tales como:

DIFENIL ÉTERES HALOGENADOS

[0026]

20 2',4,4'-tricloro-2-hidroxi-difenil éter (Triclosan)

2,2'-dihidroxi-5,5'-dibromo-difenil éter.

SALICILANILIDAS HALOGENADAS

25

[0027]

4'5-dibromosalicilanilida

30

3,4',5-triclorosalicilanilida

3,4',5-tribromosalicilanilida

2,3,3',5-tetraclorosalicilanilida

3,3',5-tetraclorosalicilanilida

3,5-dibromo-3'-trifluorometil salicilanilida

35

5-n-octanoil-3'-trifluorometil salicilanilida

3,5-dibromo-4'-trifluorometil salicilanilida

3,5-dibromo-3'-trifluoro metil salicilanilida (Fluorofeno).

ESTERES BENZOICOS

40

[0028]

Metil-p-hidroxibenzoico éster

de etil -p- hidroxibenzoico Éster

45

de propil -p- hidroxibenzoico Ester

butil -p- hidroxibenzoico.

50

CARBANILIDAS HALOGENADAS

[0029]

3,4,4'-triclorocarbanilida

55

3-trifluorometil-4,4'-diclorocarbanilida

3,3,4'-triclorocarbanilida.

60

[0030] Compuesto fenólicos (incluyendo fenol y sus homólogos, halomono-y poli-alquilos y haloaromáticos (por ejemplo, F, Cl, Br, I)-fenoles, resorcinol y catecol y sus derivados y compuestos bisfenólicos). Tales compuestos fenólicos incluyen entre otros:

FENOL Y SUS HOMÓLOGOS

65

Fenol

[0031]

- 2 Metil-fenol
 5 3 Metil-fenol
 4 Metil-fenol
 4 Etil-fenol
 2,4-dimetil--fenol 2,5-dimetil--fenol
 3,4-dimetil--fenol 2,6-dimetil--fenol 4-n-propil--fenol
 10 4-n-butil--fenol 4-n-amil--fenol
 4-tert-amil--fenol 4-n-hexil--fenol 4-n-heptil--fenol
 2-metoxi-4-(2-propenil)-fenol (eugenol)

MONO-Y-POLI-ALQUILO Y ARALQUILO HALOFENOLES

15 **[0032]**

- Metil - p - clorofenol
 Etil - p - clorofenol
 20 n-propil-p-clorofenol n-butil-p-clorofenol
 n-amil-p-clorofenol
 sec-amil -p-clorofenol
 n-hexil-p-clorofenol ciclohexil-p-clorofenol
 n-heptil-p-clorofenol
 25 n-octil-p-clorofenol o-clorofenol
 Metil - o - clorofenol etil-o-clorofenol
 n-propil-o-clorofenol n-butil-o-clorofenol
 n-amil-o-clorofenol
 Terc-amil-o-clorofenol n - hexil - o - clorofenol
 30 N-Heptil-o-clorofenol p-Clorofenol
 o-Benzil--p-Clorofenol
 o-Benzil-m-metil--p-Clorofenol
 o-Benzil-m, m-dimetil--p-Clorofenol o-feniletil--p-Clorofenol
 o-fenyletil-m-metil--p-clorofenol 3- metil--p-clorofenol
 35 3,5-dimetil--p-clorofenol
 6-etil-3-metil--p-Clorofenol
 6-n-propil-3-metil--p-clorofenol 6-iso-propil-3-metil--p-clorofenol 2-etil -3,5 -dimetil--p-clorofenol
 6-sec butil-3-metil--p-clorofenol
 2-iso-propil-3,5-dimetil--p-clorofenol 6-dietilmetil-3-metil--p-clorofenol
 40 6-iso-propil-2-etil-3-metil--p-clorofenol 2-sec amil-3,5-dimetil--p-clorofenol
 2-dietilmetil-3,5-dimetil--p-clorofenol 6-sec octil-3-metil--p-clorofenol
 p-bromofenol
 Metil-p-bromofenol
 Etil-p-bromofenol
 45 n-propil-p-bromofenol n-butil-p-bromofenol
 n-amil-p-bromofenol
 sec-amil--p-bromofenol n-hexil--p-bromofenol ciclohexil--p-bromofenol o-bromofenol
 tert-amil--o-bromofenol
 n-hexil--o-bromofenol
 50 n-propil-m,m-dimetil--o-bromofenol 2-fenil fenol
 4- cloro-2-metil fenol 4-cloro-3-metil fenol
 4-cloro-3,5-dimetil fenol 2,4-dicloro-3,5-dimetilfenol
 3,4,5,6-terabromo-2-metilfenol 5-metil-2-pentilfenol
 4-isopropil-3-metilfenol
 55 5-cloro-2-hidroxidifeniletano.

RESORCINOL Y SUS DERIVADOS

Resorcinol

60 **[0033]**

- Metil resorcinol etil-resorcinol
 n-propil-resorcinol n-butil-resorcinol
 65 n-Amil-resorcinol n-hexil-resorcinol n-heptil-resorcinol

n-octil-resorcinol n-nonil-resorcinol
 fenil-resorcinol bencil-resorcinol
 Feniletil--resorcinol
 Fenilpropil--resorcinol
 p-clorobenzil--resorcinol
 5-Cloro-2,4-dihidroxidifenil etano
 4'-cloro-2,4-dihidroxidifenil metano
 5-bromo-2,4-dihidroxidifenil metano
 4'-Bromo--2,4-dihidroxidifenil metano.

COMPUESTOS BISFENOLICOS

Bisfenol A

[0034]

2,2'-metileno bis (4-clorofenol)
 2,2'-metileno bis (3,4,6-triclorofenol) (hexaclorofeno)
 2,2'-metileno bis (4-cloro-6-bromofenol)
 bis (2-hidroxi-3,5-diclorofenil) sulfuro
 bis (2-hidroxi-5-clorobenzil) sulfuro.

[0035] Otros agentes bioactivos antimicrobianos insolubles en agua incluyen, pero no se limitan a: hexetidina; compuestos de ácidos grasos tales como ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido miristoleico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido elaídico, ácido linoleico, ácido linoléico, ácido linoléico, ácido araquidónico vitamina E, acetato de vitamina E, apigenina y mezclas de los mismos; y alcoholes grasos de cadena larga tales como los descritos en la publicación de la Patente de EE.UU. US 20110123462 de Mordas y col., (ejemplos de los cuales incluyen, pero no se limitan a 1-decen-3-ol, cis-4- decen-1-ol, trans-2-decen-1-ol, cis-2-nonen-1-ol, cis-4-decenal, trans-2-decenal, cis-7-decenal, cis-5-octen- 1-ol, trans-2-octen-1-ol, 1-octen-3-ol, cis-3-nonen-1-ol, trans-2-nonen-1-ol, cis-6-nonen-1-ol, 9-decen-1-ol, trans-2-undecen-1-ol, trans-2-dodecen-1-ol, trans-2-octenal, trans-2-nonenal, 6-nonenal, cis-2- decenal, trans-2-undecenal, trans-2-dodecenal, cis-3-octen-1-ol, 3-octen-2-ol, 10-undecen-1-ol, trans-2-tridecen-1-ol, estereoisómeros de los mismos y mezclas de los mismos). Aceites tales como aceite de menta y aceite de salvia son también útiles en el presente documento.

[0036] También son útiles como agentes bioactivos antimicrobianos insolubles en agua uno o más aceites esenciales bioactivos o mezclas de los mismos. Ejemplos no limitativos de tales aceites esenciales incluyen:

Timol, [(CH₃)₂CHC₆H₃(CH₃)OH, también conocido como isopropil-m-cresol], es sólo ligeramente soluble en agua pero es soluble en alcohol;
 Salicilato de metilo, [C₆H₄OHCOOCH₃, también conocido como aceite de gaulteria], le proporciona adicionalmente aromatización junto con su función antimicrobiana;
 Eucaliptol (C₁₀H₁₈O, también conocido como cineol) es un éter de terpeno y proporciona un refrescante, sabor picante. Se puede usar eucaliptol en lugar de timol en ciertas formulaciones en la misma cantidad si se desea; y
 El mentol (CH₃C₆H₉(C₃H₇)OH), también conocido como hexahidrotimol) es también sólo ligeramente soluble en alcohol, y es bastante volátil. El mentol, además de cualquiera de sus propiedades antisépticas, proporciona una sensación refrescante y picor.

II. Agentes bioactivos antimicrobianos insolubles en agua tales como:

[0037] Inhibidor de NFκB tal como resorcinolos sustituidos (tales como 4-hexil resorcinol y 4-octilresorcinol), (E) -3-(4-metilfenilsulfonil) -2-propenonitrilo (tal como "Bay 11-7082", comercialmente disponible de Sigma- Aldrich de St. Louis, Mo.), tetrahidrocurcuminoïdes (tales como tetrahidrocurcuminoïde CG, disponible de Sabinsa Corporation de Piscataway, NJ), extractos de madera de Paulownia tomentosa, y combinaciones de los mismos; extracto de corteza de felodendron amurense (PCE), la matricaria (*Tanacetum parthenium*), jengibre (*Zingiber officinale*), ginko (*Ginko Biloba*), cotinus (*Cotinus coggygria*), baya de goji (*Lycium barbarum*), extracto de cardo mariano (*Silybum marianum*), madre selva (*Lonicera japonica*), bálsamo del Perú (*Myroxylon pereirae*), salvia (*Salvia officinalis*), extracto de arándano (*Oxycoccus vaccinium*), aceite de amaranto (*Amaranthus cruentus*), granada (*Punica granatum*), yerba mate (extracto de hoja de *Ilex paraguayensis*), blanco extracto de flor de lirio (*Lilium Candidum*), extracto de hoja de olivo (*Olea europaea*), floretina (extracto de manzana), lifenol (lúpulo: *Humulus lupulus*), extracto de la licocalona (regaliz: extracto del ingrediente *Glycyrrhiza inflata*), symrelief (bisabolol y extracto de jengibre), magnolol (extracto de corteza de magnolia Houpu [*Magnolia officinalis*], honokiol (extracto de conos, corteza y hojas de *Magnolia grandiflora*) y mezclas de los mismos; agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como derivados de ácido salicílico (por ejemplo, la aspirina) derivado de paraminofenol (por ejemplo, acetaminofen)

indol y ácidos indol e indenoacéticos (indometacina, sulindac y etodalac), ácidos heteroarilacéticos (tolmetin diclofenac y ketorolac), derivados de ácido arilpropiónico (ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno, fenopren, oxaprozina), ácidos antranílicos (ácido mefenámico, ácido meclofenámico) ácidos enólicos (piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona y oxifenarazona) y mezclas de los mismos.

[0038] Otros agentes bioactivos insolubles en agua útiles se pueden encontrar en la publicación de Patente de EE.UU. 2007/0190080 de Doron Friedman y la Publicación de Patente de EE.UU. 20120003162 de Mordas y col.

[0039] Opcionalmente, pueden usarse mezclas de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente como agente bioactivo insoluble en agua.

[0040] El agente bioactivo insoluble en agua está presente en la composición oral en una cantidad eficaz para conseguir actividad biológica tal como antiinflamación, analgésico, anticaries, antiplaca, antigingivitis o reducción en los síntomas de la enfermedad periodontal. La cantidad eficaz del agente bioactivo insoluble en agua para tratar o reducir la inflamación u otros síntomas de enfermedad periodontal o ii) proporcionar analgesia, anticaries, antiplaca, antigingivitis oscila entre aproximadamente 0,01 %, opcionalmente entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 5 %, opcionalmente entre aproximadamente 0,03 % a aproximadamente 1 %, u opcionalmente entre aproximadamente 0,03 % a aproximadamente 0,5 %, en peso de la composición total. En ciertas realizaciones, el agente bioactivo es insoluble en agua, o sustancialmente insoluble en agua, lo que significa que su solubilidad es inferior a aproximadamente 1 % en peso en agua a 25 °C u, opcionalmente, inferior a aproximadamente 0,1 %.

[0041] En otras realizaciones, los aceites esenciales bioactivos se usan en cantidades eficaces para proporcionar actividad antimicrobiana en la cavidad oral. En otras realizaciones, los aceites esenciales bioactivos se usan en cantidades eficaces para proporcionar actividad analgésica o antiinflamatoria en la cavidad oral. En realizaciones específicas, la cantidad total de aceites esenciales bioactivos presentes en las composiciones desveladas puede ser de 0,001 % (o aproximadamente 0,001 %) a 0,35 % (o aproximadamente 0,35 %) p/v, u opcionalmente de 0,16 % (o aproximadamente 0,16 %) a 0,28 % (o aproximadamente 0,28 %) p/v de la composición.

[0042] En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención contienen un aceite esencial bioactivo seleccionado del grupo que consiste en timol, eucaliptol, mentol, salicilato de metilo, y/o mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, la composición contiene los cuatro de estos aceites esenciales bioactivos.

[0043] En ciertas realizaciones, el timol se emplea en cantidades de 0,001 % (o aproximadamente 0,001 %) a 0,25 % (o aproximadamente 0,25 %) p/v, u opcionalmente desde 0,04 % (o aproximadamente 0,04 %) a 0,07 % (o aproximadamente 0,07 %) p/v de la composición. En ciertas realizaciones, el eucaliptol se puede emplear en cantidades desde 0,001 % (o aproximadamente 0,001 %) hasta 0,11 % (o aproximadamente 0,11%) p/v, u opcionalmente desde 0,085 % (o aproximadamente 0,085 %) hasta 0,10 % (u aproximadamente 0,10%) p/v de la composición. En ciertas realizaciones, el mentol se emplea en cantidades de 0,001 % (o aproximadamente 0,001 %) a 0,25 % (o aproximadamente 0,25 %) p/v, u opcionalmente desde 0,035 % (o aproximadamente 0,035 %) a 0,05 % (o aproximadamente 0,05 %) p/v de la composición. En ciertas realizaciones, el salicilato de metilo se emplea en cantidades de 0,001 % (o aproximadamente 0,001 %) a 0,08 % (o aproximadamente 0,08%) p/v, u opcionalmente desde 0,04 % (o aproximadamente 0,04 %) a 0,07 % (o aproximadamente 0,07 %) p/v de la composición.

Disolventes oralmente aceptables

[0044] Las composiciones de la presente invención también comprenden un agente bioactivo insoluble en agua. Disolventes oralmente aceptables incluyen, pero no se limitan a, agua, alcoholes monohídricos de C₂-C₄, propilenglicol, y mezclas de los mismos. Cuando están presentes, los alcoholes monohídricos de C₂-C₄ están a un nivel reducido.

Componentes opcionales

[0045] En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención exhiben un alto nivel de actividad antimicrobiana, medida por un factor m superior a 0,5 (o aproximadamente 0,5), opcionalmente 1,0 (o aproximadamente 1,0) opcionalmente, 2,0 (o aproximadamente 2,0), u opcionalmente 3,0 (o aproximadamente 3,0) donde "factor m" es igual al valor de log ULR (unidades de luz relativa) del agua usada como control negativo menos el valor de log URL de la composición de enjuague bucal que se está probando. En otras realizaciones, las composiciones de enjuague bucal oral de esta invención son transparentes (a simple vista del ojo humano) y productos estéticamente atractivos.

[0046] Las composiciones de la presente invención pueden comprender además componentes opcionales (denominados colectivamente portadores o excipientes oralmente aceptables) que se describen en los párrafos siguientes, junto con ejemplos no limitativos. Estos materiales portadores oralmente aceptables incluyen uno o más excipientes o diluyentes sólidos o líquidos compatibles que son adecuados para la administración oral tópica. Por "compatible" se entiende que los componentes de la composición son capaces de mezclarse sin interacción de una manera que reduzca sustancialmente la estabilidad y/o la eficacia de la composición. Portadores o excipientes

adecuados son bien conocidos en la técnica. Su selección dependerá de consideraciones secundarias como gusto, coste y estabilidad de almacenamiento, etc. Aunque se proporciona a continuación una lista general de componentes opcionales, se puede encontrar una descripción más detallada de componentes opcionales adecuados (incluyendo excipientes y portadores) en la publicación de Patente de EE.UU. 20110089073 de Baig y col.; La Patente de EE.UU. N° 5.599.527 de Hsu y col.; y la publicación de Patente de EE.UU. N° 20120003163 de Mordas y col.

Tensioactivo adicional

[0047] En ciertas realizaciones, la presente invención contiene un tensioactivo además del agente tensioactivo del polímero en bloque PEO-PPO de fórmula I para ayudar en la solubilización de aceites esenciales si están presentes, siempre que dichos tensioactivos adicionales no afecten a la biodisponibilidad de los aceites esenciales. Ejemplos adecuados incluyen tensioactivos aniónicos, tensioactivos no iónicos, tensioactivos anfóteros y mezclas de los mismos.

[0048] Los tensioactivos aniónicos útiles en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos o sarcosinatos del tipo sarcosina; tauratos tales como metil-cocoilo-aurateo de sodio; sulfatos de alquilo tales como trideceth sulfato de sodio o lauril sulfato sódico; lauril-sulfoacetato de sodio; lauroil isetionato de sodio; laureth carboxilato de sodio; dodecil bencenosulfonato de sodio y mezclas de los mismos. Muchos tensioactivos aniónicos adecuados se desvelan en la patente de Estados Unidos. N°. 3.959.458, de Agrícola, y col.

[0049] Los tensioactivos no iónicos que se pueden usar en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos producidos por la condensación de grupos óxido de alquileo (de naturaleza hidrófila) con un compuesto hidrófobo orgánico que puede ser de naturaleza alifática o alquilo aromático. Ejemplos de tensioactivos no iónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, poliglucósidos de alquilo; aceites de ricino hidrogenados etoxilados disponibles comercialmente por ejemplo bajo el nombre comercial CRODURET (Croda Inc., Edison, NJ), y/o; etoxilatos de alcohol graso; condensados de óxido de polietileno de alquil fenoles; productos derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto de reacción de óxido de propileno y etilendiamina; condensados de óxido de etileno de alcoholes alifáticos; óxidos de amina terciaria de cadena larga; óxidos de fosfina terciaria de cadena larga; sulfóxidos de dialquilo de cadena larga; y sus mezclas.

[0050] Los tensioactivos anfóteros útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, derivados de aminas alifáticas secundarias y terciarias en las que el radical alifático puede ser una cadena lineal o ramificada y en las que uno de los sustituyentes alifáticos contiene de aproximadamente 8 a aproximadamente 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo aniónico solubilizante en agua, por ejemplo, carboxilato, sulfonato, sulfato, fosfato, o fosfonato. Ejemplos de tensioactivos anfóteros adecuados incluyen, pero no se limitan a dipropionatos de alquilimino, alquilanfocinatos (mono o di), alquilanfopropionatos (mono o di), alquilanfocetatos (mono o di), ácidos N-alquil α -aminopropiónicos, carboxilatos de alquilpoliamina, imidazolin fosforiladas, alquil betaínas, alquilamido betaínas, alquilamidopropil betaínas, alquil sultainas, alquilamido sultainas, y sus mezclas. En ciertas realizaciones, el tensioactivo anfótero se selecciona del grupo que consiste en alquilamidopropil betaínas, anfocetatos tales como lauroanfocetato de sodio y mezclas de los mismos. También se pueden emplear mezclas de cualquiera de los tensioactivos mencionados anteriormente. Una discusión más detallada de tensioactivos aniónicos, no iónicos y anfóteros se puede encontrar en la patente de los Estados Unidos. N°. 7.087.650 de Lennon; 7.084.104 de Martin y col.; 5.190.747 de Sekiguchi y col.; y 4.051.234, Gieske, y col.

[0051] Las composiciones de la presente invención también pueden incluir uno o más principios opcionales que incluyen de manera no exclusiva un agente espesante, humectantes, agentes quelantes, agentes blanqueadores, y aditivos tales como colorantes o tinturas, saborizantes, conservantes, agentes de ajuste de pH, y similares. El pH de las composiciones de esta invención se mantiene opcionalmente al intervalo por debajo de 5 (o aproximadamente 5), opcionalmente, por debajo de 4,5 (o aproximadamente 4,5), u, opcionalmente, en el intervalo de 4,4 (o aproximadamente 4,4) a 3 (o aproximadamente 3), u opcionalmente en el intervalo de 3,5 (o aproximadamente 3,5) a 4,2 (o aproximadamente 4,2).

[0052] Comercialmente agentes espesantes disponibles capaces de impartir la viscosidad apropiada a las composiciones son adecuados para uso en esta invención. Ejemplos de agentes espesantes adecuados incluyen de forma no exclusiva: mono o diésteres de 1) polietilenglicol de fórmula: HO-(CH₂CH₂O)_zH, en la que z es un número entero de aproximadamente 3 a aproximadamente 200; y 2) ácidos grasos que contienen de aproximadamente 16 a aproximadamente 22 átomos de carbono; ésteres de ácidos grasos de polioles etoxilados; derivados etoxilados de mono y diésteres de ácidos grasos y glicerina; hidroxialquilcelulosa; alquil celulosa; celulosa de alquilo hidroxialquilo; y sus mezclas. Espesantes preferentes incluyen éster de polietilenglicol, y más preferentemente PEG-150 diestearato que está disponible de Stepan Company de Northfield, Illinois o de Comiel, S.p.A. de Bolonia, Italia bajo el nombre comercial "PEG 6000 DS".

[0053] Humectantes comercialmente disponibles son adecuados para su uso en la presente invención. El humectante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0 por ciento a aproximadamente 20 %, opcionalmente de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 15 %, u opcionalmente de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 %, basado en el peso global de la composición. Ejemplos de humectantes adecuados

incluyen de forma no exclusiva: 1) polioles líquidos solubles en agua seleccionados del grupo que comprende o consiste en sorbitol, glicerina, propileno glicol, hexilenglicol, butilenglicol, dipropilenglicol, y mezclas de los mismos; 2) polialquilenglicol de fórmula: HO-(R"O)_b-H, en la que R" es un grupo alquileo que tiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 átomos de carbono y b es un número entero de aproximadamente 2 a aproximadamente 10; 3) éter de polietilenglicol de metil glucosa de fórmula CH₃-C₆H₁₀O₅-(OCH₂CH₂)_c-OH, en la que c es un número entero de aproximadamente 5 a aproximadamente 25; 4) urea; y 5) mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el humectante es una mezcla de sorbitol y propilenglicol.

[0054] Ejemplos de agentes quelantes adecuados incluyen aquellos que son capaces de proteger y preservar las composiciones de esta invención. Preferentemente, el agente quelante es ácido etilendiamino tetraacético ("EDTA"), y más preferentemente es EDTA tetrasódico, disponible comercialmente de Dow Chemical Company de Midland, Michigan bajo el nombre comercial, "Versene 100XL" y está presente en una cantidad, basada en el peso global de la composición, de aproximadamente 0 a aproximadamente 0,5 por ciento, y preferentemente de aproximadamente 0,05 por ciento a aproximadamente 0,25 por ciento.

[0055] Conservantes adecuados incluyen, benzoato de sodio y polisorbato y están presentes en la composición en una cantidad, basada en el peso global de la composición, de aproximadamente 0 a aproximadamente 0,2 por ciento, y preferentemente de aproximadamente 0,05 por ciento a aproximadamente 0,10 por ciento.

[0056] En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención están libres de o esencialmente libres de compuestos que afectan a la biodisponibilidad. Tal como se usa en el presente documento, "compuesto que afecta a la biodisponibilidad", significa compuestos que afectan negativamente la biodisponibilidad de cualquiera de los aceites esenciales incorporados tales como mediante la unión de los aceites esenciales o de lo contrario inactivando los aceites esenciales. "Esencialmente libre" tal como se utiliza con respecto a compuestos que afectan a la biodisponibilidad se define como formulaciones que tienen menos de 5 % (o aproximadamente el 5 %), opcionalmente, 3 % (o aproximadamente el 3 %), opcionalmente, 1 % (o aproximadamente el 1 %), u opcionalmente 0,1, u opcionalmente, 0,01% (o aproximadamente el 0,01 %), en peso (p/v) de la composición total de un compuesto que afecta a la biodisponibilidad. En ciertas realizaciones, el compuesto que afecta a la biodisponibilidad puede incluir, pero no se limita a, copolímeros en bloque de óxido de polietileno/óxido de polipropileno que quedan fuera del alcance de la fórmula I (como se describe anteriormente); ciclodextrinas; polisorbatos, tales como Tweens; y mezclas de los mismos.

[0057] Las composiciones descritas anteriormente se pueden preparar mediante la combinación de los componentes deseados en un recipiente adecuado y mezclándolos en condiciones ambientales usando tecnología de mezcla convencional, incluida la tecnología bien conocida en la técnica, tal como mediante una hélice agitada mecánicamente, paleta, y similares. El orden de mezcla no es crítico.

[0058] La invención desvelada ilustrativamente en el presente documento puede practicarse adecuadamente en ausencia de cualquier componente, principio, o etapa que no se desvela específicamente en el presente documento. Varios ejemplos se exponen a continuación para ilustrar adicionalmente la naturaleza de la invención y la manera de llevarla a cabo. Sin embargo, la invención no debe ser considerada por limitarse a los detalles de los mismos.

EJEMPLOS

[0059] La invención se define en las reivindicaciones adjuntas, cualquiera de los ejemplos que se encuentren dentro del ámbito de las reivindicaciones son sólo para referencia. Los siguientes ejemplos se forman usando tecnología de mezcla convencional y son sólo ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera. Con el fin de evaluar diferentes muestras de poloxámero, la concentración de las muestras de poloxámero se normalizan a base de la contribución (es decir, número) de las unidades de PPO hidrófobos. Sin estar limitados a teoría alguna, se cree que los segmentos de las unidades de PPO hidrófobos interactúan con el agente bioactivo (por ejemplo, aceites esenciales) de la presente invención para mantenerlos emulsionados y dispersos y la fuerza de esta interacción (o el número de unidades de PPO de interacción) determina si el agente bioactivo está o no inactivo (es decir, unido) o se le permitió seguir eficaz (es decir, no unido o sustancialmente no unido). Por lo tanto, la concentración de todas las muestras de poloxámero por formulación se ajusta para proporcionar una hidrofobicidad igual a la de aproximadamente 1,5 % en peso del poloxámero F68, esto permite obtener una comparación de las cantidades relativas de diversos poloxámeros necesarios para lograr la eficacia (es decir, interacción del aceite esencial) similar a la del poloxámero F68. Esta concentración de 1,5 % en peso del poloxámero F68 se escogió como la concentración de fórmula estándar realizada desde las formulaciones que contiene una concentración de poloxámero F68 tal que muestra buena eficacia tal (ver resultados del Ejemplo I).

Ejemplo I

Ingredientes	A (% w/w)	B (% w/w)	C (% w/w)	D (% w/w)	E (% w/w)	F (% w/w)	G (% w/w)	H (% w/w)
Glicol USP	7,000000	7,000000	7,00000 0	7,000000	7,000000	7,000000	7,000000	7,000000
Acido benzoico USP	0,085900	0,085900	0,08590 0	0,085900	0,085900	0,085900	0,085900	0,085900
Mentol, USP	0,041262	0,041262	0,04126 2	0,041262	0,041262	0,041262	0,041262	0,041262
Timol, NF	0,062039	0,062039	0,06203 9	0,062039	0,062039	0,062039	0,062039	0,062039
Salicilato de metilo, NF	0,064078	0,064078	0,06407 8	0,064078	0,064078	0,064078	0,064078	0,064078
Eucaliptol, USP	0,089515	0,089515	0,08951 5	0,089515	0,089515	0,089515	0,089515	0,089515
Agua purificada	77,50930 7	77,50930 7	77,5093 07	77,509307	77,50930 7	77,50930 7	77,509307	77,509307
Sacarina de sodio USP, granular	0,060600	0,060600	0,06060 0	0,060600	0,060600	0,060600	0,060600	0,060600
Polvo de sucrulosa, NF	0,010000	0,010000	0,01000 0	0,010000	0,010000	0,010000	0,010000	0,010000
Benzoato de sodio, NF	0,077300	0,077300	0,07730 0	0,077300	0,077300	0,077300	0,077300	0,077300
Solución de sorbitol al 70 % USP	10,00000 0	10,00000 0	10,0000 00	10,000000	10,00000 0	10,00000 0	10,000000	10,000000
PLURONIC F 108	--	0,863010	--	--	--	--	--	--
PLURONIC F 88	--	--	1,10526	--	--	--	--	--
PLURONIC F 87	--	--	--	1,09091	--	--	--	--
PLURONIC F	--	--	--	--	1,50000	--	--	--
PLUROHIC F 127	0,86667	--	--	--	--	--	--	--
PLURONIC F 38	--	--	--	--	--	2,80000	--	--
PLURONIC P 105	--	--	--	--	--	--	0,77538	--
PLURONIC F 65	--	--	--	--	--	--	--	1,44000
Agua purificada	QS a 100 %	QS a 100 %	QS a 100 %	QS a 100 %	QS a 100 %	QS a 100 %	QS a 100 %	QS a 100 %

[0061] El procedimiento para mezclar las formulaciones del Ejemplo 1 es el siguiente:

En un recipiente adecuado, se prepara una fase acuosa añadiendo el agua, sacarina, sucralosa y benzoato sódico y se mezcla hasta que los ingredientes se disuelven y la solución sea uniforme y homogénea. A continuación, la solución de sorbitol se añade y se mezcla hasta que la solución sea uniforme y homogénea. En un recipiente adecuado separado, se prepara una solución de glicol añadiendo por separado, mezclando hasta disolver, cada uno de propilenglicol, ácido benzoico, mentol y timol. A continuación, se añaden salicilato de metilo y eucaliptol y se mezclan durante 5 minutos o hasta que la solución sea uniforme y homogénea.

[0062] A la solución acuosa se añade el poloxámero mezclando hasta que la solución sea uniforme y homogénea. A continuación, se añade la solución de glicol mezclando hasta que la solución sea uniforme y homogénea. Se agrega agua adicional según sea necesario a QS a niveles apropiados. El pH se ajusta a $4,2 \pm 0,1$ con cantidades mínimas de HCl o NaOH según sea necesario. La turbidez de cada una de las formulaciones AH se mide usando un turbidímetro de laboratorio modelo 2100N de Hach Company (Loveland, CO.).

[0063] Las formulaciones AH también se prueban usando un modelo de biopelícula de mutans in vitro de una sola especie S. Se cultiva una biopelícula de mutans en 22 horas (N = 96) y se expone a las formulaciones, así como a controles positivos y negativos durante 30 segundos. Se utilizó agua estéril como control negativo. Después del tratamiento, la biopelícula se neutraliza y enjuaga. La biopelícula se recoge mediante sonicación usando un procesador ultrasónico Misonix XL-2000 (Qsonica, LLC, Newtown, CT). Usando un kit RapidScreen de detección rápida de Celsis (Celsis International PLC, Chicago), la bacteria se lisó con Celsis Luminex y se midió el ATP de la bacteria usando el marcador de bioluminiscencia Celsis LuminATE. La disminución del log RLU (unidades relativas de luz) indica menos bacterias vivas después del tratamiento. Se usó agua estéril como control negativo y, usando el procedimiento anterior, se determinó el log RLU que fue 7,74.

	A (% p/p)	B (% p/p)	C (% p/p)	D (% p/p)	E (% p/p)	F (% p/p)	G (% p/p)	H (% p/p)
pH	4,11	4,15	4,13	4,2	4,17	4,12	4,18	4,19
Turbidez (NTU)	10,8	9,88	5,71	5,5	6,19	3994	12,2	469
log RLU	7,45	7,29	7,37	7,52	6,81	6,76	7,77	7,88
Factor m	0,29	0,45	0,37	0,22	0,93	0,98	-0,03	-0,14

Ejemplo II

[0064]

Ingrediente	Ejemplo comparativo de dentífrico de aceite esencial (% p/p)	Ejemplo I inventivo de dentífrico (%)	Ejemplo J inventivo de dentífrico (% p/p)
Salicilato de metilo NF	0,51600	0,51600	0,51600
<u>Eucaliptol</u>	0,77450	0,77450	0,77450
Sabor	0,22500	0,22500	0,22500
Timol NF	0,51120	0,51120	0,51120
Mentol USP	0,34000	0,34000	0,34000
Agua purificada	24,49855	21,22347	14,97347
Solución de sorbitol	40,00000	40,00000	40,00000
Color	0,00225	0,00000	0,00000
Fosfato de disodio	0,03000	0,03000	0,03000
Monofluorofosfato USP de sodio	0,76000	0,76000	0,76000
Sacarina de sodio USP granular	1,20000	1,20000	1,20000

(continúa)

	Ingrediente	Ejemplo comparativo de dentífrico de aceite esencial (% p/p)	Ejemplo I inventivo de dentífrico (% p/p)	Ejemplo J inventivo de dentífrico (% p/p)
5				
10	Fosfato de sodio monobásico anhidro	0,25000	0,25000	0,25000
	Polietilenglicol 32 NF	3,00000	3,00000	3,00000
	Ácido benzoico	0,15000	0,15000	0,15000
15	Ácido fosfórico NF	0,44250	0,44250	0,44250
	Dióxido de silicio hidratado	7,00000	7,00000	7,00000
	Sílice amorfa Sylodent 750	11,00000	11,00000	11,00000
20	Glicerina USP 96 %	6,00000	-	-
	Glicerina USP 99,7 %	-	5,77733	5,77733
25	Carboximetilcelulosa de sodio (CMC)	1,20000	1,20000	1,20000
	Goma xantana K6B166	0,25000	0,25000	0,25000
30	Dióxido de titanio	0,35000	0,35000	0,35000
	PLURONIC F127	-	5,00000	-
	PLURONIC F68	--	-	11,25000
35	Lauril sulfato de sodio W&D	1,50000	-	-
	Total	100,00000	100,00000	100,00000

[0065] El procedimiento para mezclar las formulaciones de dentífrico del Ejemplo II es el siguiente:

40 En un recipiente adecuado, se prepara una mezcla de sabor añadiendo los siguientes ingredientes mezclando el salicilato de metilo, sabor, timol y mentol. El recipiente está cubierto para evitar la pérdida de sabor. Justo antes de la transferencia, se añade el eucaliptol y se mezcla la mezcla hasta que la solución sea uniforme y homogénea.

45 En un recipiente adecuado, se prepara una fase humectante añadiendo los siguientes ingredientes mezclando la glicerina y el CMC sódico. La fase humectante se mezcla hasta que sea uniforme y homogénea. A continuación, la goma de xantano se añade y se mezcla hasta que la mezcla de fases es uniforme y homogénea. En un recipiente adecuado, se prepara una fase acuosa añadiendo los siguientes ingredientes mezclando el agua purificada, PLURONIC y sorbitol. La fase acuosa se mezcla hasta uniformidad y homogeneidad. A continuación, se añaden el monofluorofosfato de sodio USP, la sacarina sódica, el fosfato sódico (monobásico) anhidro, el fosfato sódico dibásico (anhidro), el polietilenglicol 32 NF, el ácido benzoico USP y se mezclan durante aproximadamente 10 minutos hasta que la mezcla de fases es uniforme y homogénea. Se añade el ácido fosfórico y se mezcla hasta que la mezcla de fases es uniforme y homogénea. En el recipiente que contiene la fase acuosa, se añade la fase humectante mezclando hasta uniformidad y homogeneidad. Se añade el dióxido de titanio a la mezcla y se mezcla hasta que la mezcla es uniforme y blanca. La mezcla se transfiere a un mezclador Ross (Nº Modelo: DPM-1QT, Charles Ross & Son company [Hauppauge, Nueva York]) y se añade Zeosyl 200. La mezcla se mezcla a 15 RPM durante aproximadamente 2 minutos hasta que los polvos se humedecen. La mezcla se mezcla entonces a 40-50 RPM durante aproximadamente 5 minutos bajo vacío. Se añade el sylodent 750 a la mezcla y se mezcla a 15 RPM durante aproximadamente 2 minutos hasta que los polvos se humedecen. La mezcla se mezcla entonces a 40-50 RPM durante aproximadamente 5 minutos bajo vacío. Se añade la mezcla de sabor a la mezcla y se mezcla a 25 RPM durante aproximadamente 2 minutos hasta que los aromas se dispersan uniformemente. La mezcla colocada bajo vacío continúa mezclándose durante aproximadamente 15 a aproximadamente 20 minutos hasta que la pasta tenga una consistencia apropiada. Una vez que se consigue la consistencia, se detiene la mezcla, se elimina el vacío y se dispensa el dentífrico en los tubos de envasado primarios.

65

[0066] Se lleva a cabo un ensayo de cinética de muerte ex vivo utilizando metodología de ensayo convencional para evaluar el efecto antimicrobiano de los diversos poloxámeros en las formulaciones de dentífricos del Ejemplo II. El ensayo implicó ensayar la formulación de dentífrico del Ejemplo II contra la saliva humana acumulada ex vivo a 30 segundos y tiempos de exposición de 1 minuto para comprender las diferencias entre PLURONIC F127 y PLURONIC F68. Se incluye un dentífrico comercial de aceite esencial como control positivo en el ensayo. Se utilizó agua estéril como control negativo en esta prueba.

Procedimiento:

[0067]

- Se pesa una muestra en un tubo de ensayo estéril que contiene tres perlas de vidrio;
- Se agrega saliva humana acumulada al tubo de ensayo y se agita en vórtice;
- a los 30 y 60 segundos, se toma una alícuota y se neutraliza para detener la actividad de los antimicrobianos;
- se preparan diluciones en serie y se siembran en placas muestras sobre agar de soja tríptico (TSA) con sangre de oveja al 5% con vitamina K-hemina para recuentos de microorganismos totales y agar de sulfuro de producción de organismos orales (OOPS) III para recuentos de microorganismos malolientes.
- después de la incubación, se enumeran las colonias recuperables totales y se comparan con unidades formadoras de colonias en un grupo de control negativo.
- Las muestras se prueban por triplicado; los resultados representan el promedio de las tres repeticiones.

[0068] Los resultados del ensayo de cinética de muerte ex vivo se muestran en la Tabla 1 (como % de reducción a partir de agua estéril):

Tabla 1

	Enjuague bucal de aceite esencial (% de reducción)	I (% reducción frente a agua)	J (% reducción frente a agua)
Recuentos asociados al mal sobre agar OOPS III			
0,5 minutos	99,9%	99,9%	99,9%
1,0 minutos	99,9%	99,9%	99,9%
Recuentos totales sobre TSA con HK			
0,5 minutos	99,9%	97,5%	99,9%
1,0 minutos	99,9%	94,2%	99,9%

Ejemplo III

[0069] Se llevaron a cabo experimentos de enjuague bucal adicionales para validar el principio que rige la capacidad de tensioactivos no iónicos para funcionar como un agente de entrega in situ eficaz para agentes bioactivos. Los resultados siguientes demuestran la eficacia de los poloxámeros que tienen menos de 30 unidades de los bloques de óxido de polipropileno. La Tabla 2 muestra un rendimiento mejorado para formulaciones libres de y/o esencialmente libres de SLS y que contienen una cantidad antimicrobially eficaz de uno o más agentes bioactivos de aceite esencial.

Tabla 2

	Control negativo	Control positivo (enjuague bucal de aceite esencial comercialmente disponible)	K	L	M	N
Ingredientes	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)
Agua purificada	100,0000	82,0950	80,4450	80,9450	81,9830	80,9950
PLURONIC F127	-	0,2000	2,0000	-	0,5000	--
		(continúa)				
PLURONIC F68	-	-	-	1,5000	-	1,5000

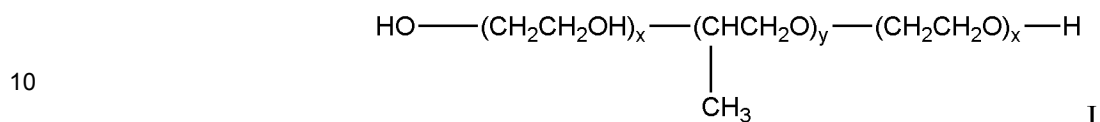
ES 2 617 611 T3

	Control negativo	Control positivo (enjuague bucal de aceite esencial comercialmente disponible)	K	L	M	N
Ingredientes	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)
Lauril sulfato de sodio	--	0,2000	0,0500	0,0500	0,0120	-
Benzoato de sodio	-	0,0773	0,0773	0,0773	0,0773	0,0773
Edulcorante	--	0,0706	0,0706	0,0706	0,0706	0,0706
Propilenglicol	-	7,0000	7,0000	7,0000	7,0000	7,0000
Ácido benzoico	-	0,0859	0,0859	0,0859	0,0859	0,0859
Mentol	--	0,0385	0,0385	0,0385	0,0385	0,0385
Timol	--	0,0620	0,0620	0,0620	0,0620	0,0620
Eucaliptol	-	0,0895	0,0895	0,0895	0,0895	0,0895
Salicilato de metilo	-	0,0641	0,0641	0,0641	0,0641	0,0641
Sabor	-	0,0170	0,0170	0,0170	0,0170	0,0170
Sorbitol (solución al	-	10,0000	10,0000	10,0000	10,0000	10,0000
Color	--	0,000020	--	--	--	--
Total	100	100	100	100	100	100
pH	--	--	4,22	4,21	4,22	4,22
Turbidez (NTU)	--	--	4,96	2,47	11,4	7,51
log RLU	7,81	5,72	7,79	6,88	7,29	6,93
Factor m	0	2,09	0,02	0,93	0,52	0,88

Reivindicaciones

1. Una composición, que comprende:

5 i. un tensioactivo de polímero en bloque de óxido de polietileno-óxido de polipropileno de fórmula:



10 en la que "x" representa el número medio de unidades de óxido de polietileno y es un número entero de 10 a 100; "y" representa el número medio de unidades de óxido de polipropileno y es un número entero menor o igual a 30; y la relación de "x" a "y" es de 0,8:1 a 4:1;

15 ii. uno o más agentes bioactivos insolubles en agua; y

iii. al menos un disolvente oralmente aceptable,

20 en el que el pH de la composición se mantiene en un intervalo por debajo de 5.

2. La composición conforme a la reivindicación 1 en la que x es un número entero de 10 a 80.

3. La composición conforme a la reivindicación 2 en la que x es un número entero de 16 a 80.

25 4. La composición conforme a la reivindicación 1 en la que y es un número entero de 16 a 30.

5. La composición conforme a la reivindicación 1 en la que la relación de "x" a "y" no es mayor de 3:1, en la que opcionalmente la relación de "x" a "y" no es mayor de 2,8:1.

30 6. Las composiciones conforme a la reivindicación 5 en la que la relación de "x" a "y" es aproximadamente 2,7:1, o en la que la relación de "x" a "y" es aproximadamente 1:1.

7. Las composiciones conforme a la reivindicación 1, en la que el poloxámero se selecciona del grupo que consiste en poloxámero 108, poloxámero 188 o mezclas de los mismos, opcionalmente en las que el poloxámero es poloxámero 188.

35 8. Las composiciones conforme a la reivindicación 1 en la que uno o más agentes bioactivos insolubles en agua es un aceite esencial bioactivo.

40 9. Las composiciones conforme a la reivindicación 8 en la que el aceite esencial bioactivo se selecciona del grupo que consiste en timol, eucaliptol, mentol, salicilato de metilo y mezclas de los mismos, opcionalmente en las que el aceite esencial bioactivo es una mezcla de timol, eucaliptol, mentol y salicilato de metilo.

45 10. La composición conforme a la reivindicación 1 en la que la composición está esencialmente libre de alcoholes monohídricos de C₂-C₄.

11. La composición conforme a la reivindicación 10 en la que la composición está esencialmente libre de alcoholes monohídricos de C₂-C₄.

50 12. La composición conforme a la reivindicación 1 en la que la composición es una composición oral.

13. La composición de la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento de tratamiento de placa, gingivitis, enfermedad periodontal o mal olor oral, que comprende la etapa de aplicar a los tejidos de la cavidad oral de un mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad de la composición de reivindicación 1 eficaz para reducir síntomas asociados con la placa, gingivitis, enfermedad periodontal o mal olor oral.

55 14. La composición de reivindicación 1 para su uso en un procedimiento para reducir el número de microorganismos orales responsables de la placa, gingivitis, enfermedad periodontal o mal olor oral, que comprende la etapa de aplicar a los tejidos de la cavidad oral de un mamífero que tiene tales microorganismos, una cantidad de la composición de la reivindicación 1 eficaz para reducir el número de tales microorganismos orales.

60 15. La composición para su uso conforme a reivindicación 14 en la que la aplicación de la composición da como resultado un factor m superior a aproximadamente 0,5.

65