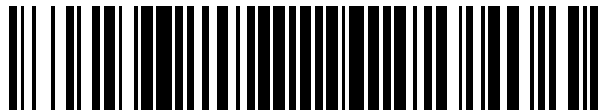


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 235**

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/US2014/015727**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014 WO14133746**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2014 E 14705958 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2961373**

54 Título: **Composiciones para cuidado oral**

30 Prioridad:
26.02.2013 US 201313777451

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.12.2017

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

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

74 Agente/Representante:
IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 648 235 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 cuidado oral**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a composiciones orales, que comprende seleccionar surfactantes de copolímero en bloque de óxido de polietileno-óxido de polipropileno. Los métodos para usar las composiciones también se desvelan.

Antecedentes de la invención

10 Base de datos GNPD Intel: 1 de junio 2010, "Enjuague bucal" (Acceso a base de datos N° 1343978) se refiere a un enjuague bucal comercial que contiene cloruro de cetilpiridinio.

15 Base de datos GNPD Intel: 1 de diciembre 2005, "Enjuague bucal" (Acceso a base de datos N° 10244301) se refiere a un enjuague bucal comercial que contiene alcohol.

GB 2142536 A se refiere a un dentífrico que contiene maltitol como un humectante.

20 EP 2401999 A2 se refiere a enjuagues bucales con aceite esencial bioactivos sin alcohol.

US 2004/018154 A1 se refiere a composiciones para cuidado oral que comprenden compuestos de tropolona.

25 WO 02/07691 A2 se refiere a composiciones para inhibir placa y eliminar manchas en dientes.

La formación y estabilización de sistemas de dispersión coloidal se ha estudiado ampliamente. La estabilidad de estos sistemas puede mejorarse añadiendo un agente activo superficial o surfactante para modificar las interacciones interfaciales entre los componentes del sistema. En la selección de surfactantes para tales sistemas, tradicionalmente se considera el balance hidrofílico-lipofílico del surfactante (BHL). La escala de BHL se basa en el porcentaje relativo de grupos hidrofílicos con lipofílicos en la molécula del surfactante. Por ejemplo, una emulsión de aceite-en-agua (A/A) requerirá un valor BHL alto (por ejemplo, 10-18) para estabilizar las moléculas en agua. Sin embargo, la escala de BHL por sí misma falla al indicar si un surfactante específico será efectivo como agente de entrega para ingredientes activos. En tales situaciones, donde el sistema de dispersión coloidal incluye ingredientes activos, también debería considerarse la estructura de la molécula de surfactante.

35 Cuando están presentes, las micelas en un sistema de dispersión coloidal existen en equilibrio dinámico donde la velocidad a la que los surfactantes se intercambian (o mueven) entre la fase continua y la fase micela varía dependiendo de la estructura de la molécula de surfactante. Esta velocidad, a su vez, afecta a la habilidad del ingrediente activo para dispersarse dentro y fuera de las micelas. Sin estar limitado a la teoría, se cree que la eficacia de un ingrediente activo está unida a la habilidad del ingrediente activo para dispersarse fuera de las micelas; más específicamente, se cree que el tamaño de las cadenas hidrofóbicas (para sistemas de agua en aceite) o cadenas hidrofílicas (para sistemas de aceite en agua) de surfactantes controla la habilidad del ingrediente activo, solubilizado en un núcleo de micela, para dispersarse dentro o fuera de la micela.

45 La publicación de patente de Estados Unidos 2012/0003163 A1 muestra que los poloxámeros afectan negativamente a la biodisponibilidad de aceites esenciales usados como ingredientes activos. Una teoría no limitativa para este efecto negativo se refiere al número de unidades de bloque en tales poloxámeros y la proporción de bloques de óxido de polietileno (PEO) y de óxido de polipropileno (PPO), concretamente poloxámeros que tienen números mayores de bloques de PPO y una longitud de copolímero superior a 30 unidades (bloques) produce una asociación fuerte (o aumenta la fuerza) entre los bloques de PPO y el ingrediente activo, bloqueando el ingrediente activo en el núcleo de la micela y reduciendo la biodisponibilidad.

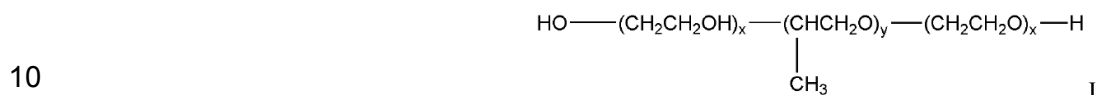
50 Debido a tales efectos negativos en la biodisponibilidad de ingrediente activo, los surfactantes aniónicos como lauril sulfato de sodio (SLS) se sustituyen típicamente por poloxámeros. Tales surfactantes aniónicos producen poco efecto en la biodisponibilidad de ingredientes activos ya que funcionan como dispersantes y no como emulsionantes para los aceites esenciales, lo que les permite tener menos efecto en la biodisponibilidad. En ciertas situaciones, en cambio, el uso de SLS puede limitarse en vista de sus propiedades irritantes para piel/mucosa. Los poloxámeros, por otro lado, no irritan las superficies de la piel y la mucosa. Por lo tanto, existe aún la necesidad de poloxámeros que aumenten o de otra manera mejoren la biodisponibilidad de ingredientes activos como los aceites esenciales.

60 Los presentes inventores han descubierto que los copolímeros PEO-PPO que tienen una proporción de bloques PEO y PPO de desde 0,8:1 a 4:1 reduce la asociación entre los bloques PPO y los ingredientes activos, mejorando la biodisponibilidad.

Resumen de la invención

Se ha descubierto que el objetivo anteriormente mencionado puede conseguirse con la composición aquí proporcionada. En una realización, la presente invención proporciona una composición oral que comprende:

5 i. un surfactante de polímero en polque de óxido de polietileno-óxido de polipropileno de la fórmula:



15 donde "x" representa el número medio de unidades de PEO y es un número entero desde 10 a 100; "y" representa el número medio de unidades de PPO y es un número entero inferior o igual a 30; y la proporción de "x" con "y" es de 0,8:1 a 4:1 (o aproximadamente 4:1);

ii. uno o más agentes bioactivos no aniónicos que tiene un log P superior a aproximadamente 2; y
iii. al menos un disolvente oralmente aceptable.

20 donde el pH de la composición se mantiene en un rango inferior a 5.

25 En más realizaciones, la presente invención se refiere a composiciones como las definidas anteriormente para su uso en métodos de tratamiento de placa, gingivitis, piorrea o mal olor oral, que comprende la etapa de aplicar a los tejidos (esto es, blando y duro) de la cavidad oral de un mamífero que necesite tal tratamiento la composición oral de la presente invención en una cantidad efectiva para reducir o prevenir el deterioro del diente y/o reducir o prevenir los síntomas asociados con placa, gingivitis o piorrea.

30 En otras realizaciones, la presente invención se refiere a composiciones como las definidas anteriormente para su uso en métodos para tratar o reducir síntomas asociados con tejido inflamado, que comprende la etapa de aplicar a los tejidos de un mamífero que necesite tal tratamiento una cantidad de la composición de la presente invención efectiva para reducir los síntomas asociados con la inflamación.

35 En otras realizaciones adicionales, la presente invención se refiere a composiciones como las definidas anteriormente para su uso en métodos para reducir el número de microorganismos orales responsables de placa, gingivitis, piorrea o mal olor oral, que comprende la etapa de aplicar a los tejidos de un mamífero que tiene tales microorganismos una cantidad de la composición de la presente invención efectiva para reducir el número de tales microorganismos.

40 Descripción detallada de la invención

La composición de la presente invención puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en los elementos esenciales y limitaciones de la invención aquí descrita, así como cualquiera de los ingredientes adicionales u opcionales, componentes o limitaciones aquí descritas. Los términos "que comprende" (y sus variaciones gramaticales) como se usan aquí se usan en el sentido inclusivo de "que tiene" o "que incluye" y no en el sentido exclusivo de "consistente únicamente en".

Se entiende que los términos "un/una" y "el/la" como aquí se usan abarcan tanto el plural como el singular.

50 La frase "oralmente aceptable" significa que el transportador es adecuado para la aplicación a las superficies de la cavidad o ingesta por un organismo vivo que incluyen, aunque no se limita a, mamíferos y humanos sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad o respuesta alérgica excesiva y similares.

55 Por "composición para cuidado oral" se entiende un producto que en el curso ordinario de uso no se traga intencionadamente con fines de administración sistémica de agentes terapéuticos particulares, sino que más bien se retiene en la cavidad oral durante un tiempo suficiente para contactar sustancialmente con todas las superficies dentales y/o tejidos orales con el fin de tener actividad oral. La composición para cuidado oral puede tener varias formas incluyendo pasta de dientes, dentífrico, gel dental, gel sub-gingival, enjuague bucal, soluciones, mousse, espuma, producto para cuidado de la dentadura, aerosol bucal, pastillas o comprimidos masticables. La composición para cuidado oral también puede incorporarse en hilo dental, tiras o películas para aplicación directa o unirse a superficies orales o integrarse en un dispositivo o aplicador tal como un cepillo de dientes o dispensador con bolita. Tales aplicadores pueden ser de un único o múltiple uso.

60 La frase "nivel reducido" o "esencialmente libre" de alcohol significa una cantidad de un alcohol monohídrico C₂-C₄ de hasta 10% p/p (o aproximadamente 10% p/p), opcionalmente, hasta 5% p/p (o aproximadamente 5% p/p), opcionalmente hasta 1,0% p/p (o aproximadamente 1,0% p/p), opcionalmente hasta 0,1% p/p (o aproximadamente

0,1% p/p) por volumen de la composición total. Opcionalmente, las composiciones de la presente invención están libres de alcoholes monohídricos C₂-C₄.

Los términos “coeficiente de reparto” significa el Coeficiente de Reparto Octanol-Agua (K_{OW}). K_{OW} es la proporción de la concentración por peso de un aceite o componente aceitoso en la fase de octanol y la concentración por peso del aceite o componente aceitoso en fase acuosa en equilibrio y a una temperatura especificada para el sistema bifásico de octanol y agua. El logaritmo de K_{OW} se llama log P. los valores experimentales usados para calcular el K_{OW} se miden típicamente a una temperatura de entre 20°C a 25°C.

Alternativamente, los valores de log P se calculan convenientemente mediante el programa “C LOG P”, también disponible en Daylights CIS. Este programa también enumera valores experimentales de log P cuando están disponibles en la base de datos Pomona92. El “log P calculado” (log P C) se determina por la técnica de fragmentos de Hansch y Leo (cf., A. Leo, en Comprehensive Medicinal Chemistry, Vol. 4, C. Hansch, P. G., Sammens, J. B. Taylor y C. A. Ramsden, Eds., p. 295, Pergamon Press, 1990. La técnica de fragmentos se basa en la estructura química de cada aceite o componente aceitoso, y tienen en cuenta los número y tipos de átomos, la conectividad del átomo y en enlace químico. Los valores log P C, que se consideran fiables y un cálculo ampliamente usado para esta propiedad fisicoquímica, pueden usarse en lugar del método experimental K_{OW} para medir los valores de log P. En ciertas realizaciones, un log P calculado se obtiene usando el software de Parámetros de Solubilidad Hansen en Práctica (HSPiP) 3ª edición (v 3.1.20) creado por Charles M. Hansen, Steven Abbott y Hiroshi Yamamoto y disponible para recuperación online en <http://www.hansen-solubility.com/index.php?id=16>. El software calcula los valores P log usando el método de Yamamoto Molecular Break (Y-MB), que rompe la molécula en grupos funcionales (esto es, metilo o carbonilo) para calcular el valor de log P.

Cuanto mayor sea el log P de un compuesto o componente (por ejemplo, el agente bioactivo no aniónico), mayores será el grado de hidrofobicidad del compuesto o componente.

Los términos “no aniónicos” como aquí se usan significan que el agente bioactivo está libre de fracciones negativamente cargadas.

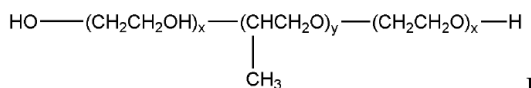
Todos los porcentajes, partes y proporciones se basan en el peso total de la composición de la presente invención, a menos que se especifique lo contrario, todos los pesos cuando pertenecen a los ingredientes enumerados se basan en el nivel del ingrediente particular descrito y, por lo tanto, no incluye transportadores ni subproductos que puedan incluirse en materiales comercialmente disponibles, a menos que se especifique lo contrario.

Las composiciones de la presente invención pueden estar en forma de enjuagues bucales, dentífricos, pastas de dientes, geles, soluciones o tiras como tiras blanqueantes dentales sin peróxido y similares.

Surfactante de copolímero en bloque de óxido de polietileno-óxido de polipropileno

Los poloxámeros son copolímeros de tres bloques no iónicos compuestos por una cadena central hidrofóbica de óxido de polipropileno flanqueada por dos cadenas hidrofílicas de óxido de polietileno. Los poloxámeros son también conocidos por su nombre comercial PLURONIC (BASF, Florham Park, N: J.).

Las composiciones de la presente invención comprenden un surfactante de copolímero en bloque de óxido de polietileno-óxido de polipropileno de la fórmula:



donde “x” representa el número medio de unidades de PEO y es un número entero de desde 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 inferior o igual a 30, u opcionalmente de 16 a 30 y la proporción de “x” e “y” no es superior a 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), incluso la proporción de “x” con “y” es al menos 0,8:1 (o aproximadamente 0,8:1). En ciertas realizaciones, la proporción de “x” con “y” es 2,7:1 (o aproximadamente 2,7:1). En ciertas realizaciones, la proporción de “x” con “y” es 1:1 (o aproximadamente 1:1). Cualquiera de los polímeros aquí descritos con una estructura no consistente con la fórmula anterior sirve únicamente de referencia y no forma parte de la invención.

Estos productos son mezclas complejas de copolímeros reducidos en un amplio rango de pesos moleculares (1.100-14.000) con varios grados de óxido de etileno y óxido de propileno. Los polímeros en bloques se

preparan polimerizando óxido de propileno de una manera controlada para dar un peso deseado seguido de etoxilación con óxido de etileno. Los ejemplos de poloxámeros útiles incluyen, aunque no se limitan a:

Poloxámero	PLURONIC	"y" (Nº medio de unidades PPO)	"x" (Nº medio de unidades 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	F87	39,8	61,3
335	P105	56	36,9
185	P65	29,3	19,3

Pueden encontrarse más exposiciones de poloxámeros en: Batrakova et al., J. Pharmacol Exptl. Therapeu. 2003, 304, págs.. 845-854; Patente de Estados Unidos 6218438 de Alakhov et al., Patente de Estados Unidos 6849598 de Lambert, Jr.; Kabanov et al., macromolecules 1995, 28, págs.. 2303-2314; Varsheny et al., JACS 2004, 126, págs.. 5108-5112; y Chiapetta y Sosnik, Eur. J. Pharm. Biopharm. 2007, 66, págs.. 3003-3017.

En ciertas realizaciones, el poloxámero se selecciona del grupo consistente en poloxámero 108, poloxámero 188 o mezclas de los mismos. En otras realizaciones más, el poloxámero es poloxámero 188.

El surfactante de copolímero en bloque PEO-PPO puede estar presente en concentraciones de desde 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 no aniónicos

Las composiciones de la presente invención también comprenden un agente bioactivo no aniónico. Los ejemplos típicos de tales agentes, útiles cuando se consideran la efectividad, seguridad y formulación en tratamiento anti-caries, anti-placa, anti-gingivitis o para piorrea (o reducción de síntomas) son:

I. Agentes bioactivos anti-microbianos no aniónicos como:

ÉTERES DIFENILOS HALOGENADOS

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

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

SALICILANILIDAS HALOGENADAS

4'5-dibromosalicilanilida

3,4'5-triclorosalicilanilida

3,4'5-tribromosalicilanilida

2,3,3'5-tetraclorosalicilanilida

3,3'5-tetraclorosalicilanilida

3,5-dibromo-3'-trifluorometil salicilanilida

5-n-octanoil-3'-trifluorometil salicilanilida

3,5-dibromo-4'-trifluorometil salicilanilida

3,5-dibromo-3'- trifluorometil salicilanilida (Fluorophene)

ÉSTERES BENZOICOS

Éster metil—p-Hidroxibenzoico

Éster etil—p-Hidroxibenzoico

Éster propil—p-Hidroxibenzoico

Éster butil—p-Hidroxibenzoico

CARBANILIDAS HALOGENADAS

3,4,4'-triclorocarbanilida

3-trifluorometil-4,4'-diclorocarbanilida

3,3'-4-triclorocarbanilida

Los compuestos fenólicos (incluyendo fenol y sus homólogos, halo mono y polialquilo y aromáticos (por ejemplo, F, Cl, Br, I)-fenoles, resorcinol y catecol y sus derivados y compuestos bisfenólicos) tales compuestos fenólicos incluyen entre otros:

5	FENOL Y SUS HOMÓLGOS
	Fenol
	2 Metil--Fenol
	3 Metil--Fenol
10	4 Metil--Fenol
	4 Etil—Fenol
	2,4-Dimetil-Fenol
	2,5-Dimetil-Fenol
	3,4-Dimetil-Fenol
15	2,6-Dimetil-Fenol
	4-n-Propil—Fenol
	4-n-Butil—Fenol
	4-n-Amil—Fenol
	4-tert-Amil—Fenol
20	4-n-Hexil—Fenol
	4-n-Hexil—Fenol
	4-n-Heptil—Fenol
	2-Metoxi-4-(2-Propenil)-Fenol (Eugenol).
25	MONO- Y POLI- ALQUILO Y HALOFENOLES DE ARALQUILO
	Metil—p-Clorofenol
	Etil—p-Clorofenol
	n-Propil—p-Clorofenol
30	n-Butil—p-Clorofenol
	n-Amil---p-Clorofenol
	sec-Amil—p-Clorofenol
	n-Hexil--p-Clorofenol
35	Ciclohexil--p-Clorofenol
	n-Heptil--p-Clorofenol
	n-Octil--p-Clorofenol
	O-Clorofenol
	Metil--o-Clorofenol
	Etil--o-Clorofenol
40	n-Propil--o-Clorofenol
	n-Butil--o-Clorofenol
	n-Amil--o-Clorofenol
	tert-Amil--o-Clorofenol
	n-Hexil--o-Clorofenol
45	n-Heptil--o-Clorofenol
	p-Clorofenol
	o-Benzil--p-Clorofenol
	o-Benzil-m-metil--p-Clorofenol
	o-Benzil-m,m-dimetil--p-Clorofenol
50	o-Feniletil--p-Clorofenol
	o-Feniletil-m-metil--p-Clorofenol
	3-Metil--p-Clorofenol
	3,5-Dimetil--p-Clorofenol
	6-Etil-3-metil--p-Clorofenol
55	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-diemtil--p-Clorofenol
60	6-Dietilmetil-3-metil--p-Clorofenol
	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 Butil-3-metil--p-Clorofenol
65	2-iso-Propil-3,5-dimetil--p-Clorofenol
	6-Dimetilmetil-3-metil--p-Clorofenol

5	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 n-Propil--p-Bromofenol n-Butil--p-Bromofenol 10 n-Amil--p-Bromofenol sec-Amil--p-Bromofenol n-Hexil--p-Bromofenol ciclohexil--p-Bromofenol o-Bromofenol 15 tert-Amil--o-Bromofenol n-Hexil--o-Bromofenol n-Propil-m,m-Dimetil--o-Bromofenol 2-Fenil Fenol 20 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-tetrabromo-2-metilfenol 25 5-metil-2-pentilfenol 4-isopropil-3-metilfenol 5-cloro-2-hidroxidifenilemtano
---	--

RESORCINOL Y SUS DERIVADOS

30	Resorcinol Metil--Resorcinol Etil--Resorcinol n-Propil--Resorcinol n-Butil--Resorcinol 35 n-Amil--Resorcinol n-Hexil--Resorcinol n-Heptil--Resorcinol n-Octil--Resorcinol n-Nonil--Resorcinol 40 Fenil--Resorcinol Benzil--Resorcinol Feniletil--Resorcinol Fenilpropil--Resorcinol p-Clorobencil--Resorcinol 45 5-Cloro--2,4-Dihidroxidifenil Metano 4'-Cloro--2,4-Dihidroxidifenil Metano 5-Bromo--2,4-Dihidroxidifenil Metano 4'-Bromo--2,4-Dihidroxidifenil Metano
----	--

50 COMPUESTOS BISFENÓLICOS

55	Bisfenol A 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-clorobencil) sulfuro
----	--

60	Otros agentes bioactivos no aniónicos antimicrobianos incluyen, aunque no se limitan a: hexetidina; compuestos de ácido graso 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 linolénico, ácido linolelaídico, ácido araquidónico, vitamina E, vitamina E, acetato, apigenina y mezclas de los mismos; alcoholes grasos de cadena larga como los descritos en la publicación de Patente de Estados Unidos US 20110123462 de Mordars et al. (Ejemplos de los cuales incluyen, aunque 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,
65	

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); N^α-alquil-L-arginina alquil éster (por ejemplo, éster etil lauroil arginina) y sales como las descritas en la patente de Estados Unidos US 5.874.068 de Engelman et al; y surfactantes, que incluyen surfactantes catiónicos como cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina y mezclas de los mismos. Aceites como aceite de menta y aceite de salvia también son útiles aquí.

También útiles agentes bioactivos no aniónicos antimicrobianos son 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 solamente ligeramente soluble en agua pero es soluble en alcohol.

Salicilato de metilo, [C₆H₄OHCOOCH₃, también conocido como aceite de gaulteria], proporciona además sabor junto con su función antimicrobiana;

Eucaliptol (C₁₀H₁₈O, también conocido como cineol) es un éter terpeno y proporciona un sabor refrescante y picante. Eucaliptol puede usarse en lugar de timol en ciertas formulaciones en la misma cantidad si se desea; y

Mentol (CH₃C₆H₉(C₃H₇)OH), también conocido como hexahidrotimol) es también solamente ligeramente soluble en alcohol, y es bastante volátil. Mentol, además de propiedades antisépticas, proporciona una sensación refrescante y de escalofrío.

II. Agentes bioactivos no aniónicos antiinflamatorios como:

Inhibidor NFκ-B como resorcinol sustituido (como 4-hexil resorcinol y 4-octilresorcinol), (E)-3-(4-metilfenilsulfonil)-2-propenonitrilo (como "Bay 11-7082", disponible comercialmente en Sigma-Aldrich de St. Louis, Mo.), tetrahidrocurcuminoideos (como Tetrahidrocurcuminoide CG, disponible en Sabinsa Corporation de Piscataway, N.J), extractos de madera de Paulownia tomentosa, y combinaciones de los mismos; extracto de corteza de phelodendron amurense (PCE), matricaria (*Tanacetum parthium*), jengibre (*Zingiber officinale*), ginkgo (*Ginkgo Biloba*), cotinus (*Cotinus coggygria*), baya de goji (*Lycium barbarum*), extracto de cardo mariano (*Silybum marianum*), madreleña (*Lonicera japonica*), bálsamo del Perú (*Myroxylon pereirae*), salvia (*Salvia officinalis*), extracto de arándano (*Vaccinium oxycoccos*), aceite de amaranto (*Amaranthus cruentus*), granada (*Punica granatum*), yerba mate (Extracto de hoja de *Ilex paraguariensis*), extracto de flor de nenúfar blanco (*Lilium Candidum*), extracto de hoja de oliva (*Olea europea*), florentina (extracto de manzana), extracto de lúpulo (*Humulus lupulus*), licochalcona (regaliz: ingrediente extracto de *Glycyrrhiza inflata*), symrelief (extracto de bisabolol y jengibre), Magnolo (extracto de corteza del Houpu magnolia [*Magnolia officinalis*], Honokiol (extracto de piñas, corteza y hojas de *Magnolia grandiflora*) y mezclas de los mismos; agentes antiinflamatorios no esteroideos como derivados de ácido salicílico (por ejemplo, aspirina), derivado de paraminofenol (por ejemplo, acetaminofeno), ácido indolacético eindenacético (indometacina, sulindac y etodlac) ácidos acéticos de heteroarilo (tometina, diclofenaco y ketorolaco), derivados de ácido propinoico (ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, fenopreno, oxaprozina), ácido antranílicos (ácido mefenámico, ácido meclofenámico), ácidos enólicos (piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona y oxifentatrazona) y mezclas de los mismos.

Otros agentes bioactivos no aniónicos útiles pueden encontrarse en la publicación de patente de Estados Unidos 2007/0190080 de Doron Friedman y publicación de patente de Estados Unidos 20120003162 de Mordas et al.

Opcionalmente, las mezclas de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados pueden usarse como el agente bioactivo no aniónico.

El agente bioactivo no aniónico está presente en la composición oral en una cantidad efectiva para conseguir actividad biológica como anti-inflamación, analgésico, anti-caríes, anti-placa, anti-gingivitis o reducción en los síntomas de piorrea. La cantidad efectiva del agente bioactivo no aniónico para i) tratar o reducir inflamación u otros síntomas de piorrea o ii) proporcionar analgesia, anti-caríes, anti-placa, anti-gingivitis oscila desde aproximadamente 0,01%, opcionalmente desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5%, opcionalmente desde aproximadamente 0,03% a aproximadamente 1%, u opcionalmente desde aproximadamente 0,03% a aproximadamente 0,5%, por peso de la composición total. En ciertas realizaciones, el agente bioactivo no aniónico es insoluble en agua, o sustancialmente insoluble en agua, lo que significa que su solubilidad es inferior a aproximadamente 1% por peso en agua a 25°C u, opcionalmente, inferior a aproximadamente 0,1%. En otras realizaciones, el agente bioactivo no aniónico se define en términos del grado de hidrofobicidad del agente bioactivo como lo mide el coeficiente de reparto (log P) para el agente bioactivo no aniónico. En ciertas realizaciones, el agente bioactivo tiene un log P superior a 2 (o aproximadamente 2), opcionalmente superior a 3 (o aproximadamente 3), u opcionalmente superior a 3,5 (o aproximadamente 3,5), pero, opcionalmente, inferior a 9 (o aproximadamente 9) u, opcionalmente, inferior a 7 (o aproximadamente 7).

En la Tabla 1 se proporciona la selección de agentes bioactivos no aniónicos y su valor calculado de log P usando el software HSPiP (v 3.1.20).

Tabla 1

Agente bioactivo no aniónico	Log P calculado
Mentol	2,89
Timol	3,23
Salicilato de metilo	2,29
Eucaliptol	3,23
Triclosan	4,51
Cloruro de cetilpiridinio	8,42
Hexetidina	5,98
Éster etil lauroil arginina	5,31
Cis-2-nonen-1-ol	3,01
1-decen-3-ol	3,63
trans-2-dodecenal	4,75
cis-4-decenal	3,51
trans-2-decenal	3,70

En ciertas realizaciones, los aceites esenciales bioactivos se usan en cantidades efectivas para proporcionar actividad antimicrobiana en la cavidad oral. En ciertas realizaciones, los aceites esenciales bioactivos se usan en cantidades efectivas 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 pueden ser de desde 0,001% (o aproximadamente 0,001%) a 0,35% (o aproximadamente 0,35%) p/v, u opcionalmente desde 0,16% (o aproximadamente 0,16%) a 0,28% (o aproximadamente 0,28%) p/v de la composición.

En algunas realizaciones, la composición de la presente invención contiene estos cuatro aceites esenciales bioactivos.

En ciertas realizaciones, se emplea timol en cantidades de desde 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, se emplea eucaliptol en cantidades de desde 0,001% (o aproximadamente 0,001%) a 0,11% (o aproximadamente 0,11%) p/v, u opcionalmente desde 0,085% (o aproximadamente 0,085%) a 0,10% (o aproximadamente 0,10%) p/v de la composición. En ciertas realizaciones, se emplea mentol en cantidades de desde 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, se emplea salicilato de metilo en cantidades de desde 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.

Disolvente oralmente aceptable

Las composiciones de la presente invención comprenden además un disolvente oralmente aceptable. Los disolventes oralmente aceptables incluyen, aunque no se limitan a, agua, alcoholes monohídricos C₂-C₄, glicol de polietileno y mezclas de los mismos. Cuando están presentes, los alcoholes monohídricos C₂-C₄ están en un nivel reducido.

Componentes opcionales

En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención muestran un alto nivel de actividad antimicrobiana como lo mide 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 el "factor M" es igual al valor log SUL (unidades relativas de luz) de agua usada como el control negativo menos el valor log URL de la composición de enjuague bucal de la composición que se está probando. En otras

realizaciones, las composiciones de enjuague bucal oral de esta invención son productos claros (a simple vista de humano) y estéticamente atractivos.

5 Las composiciones de la presente invención pueden además comprender componentes opcionales (colectivamente referidos como transportadores o excipientes oralmente aceptables) que se describen en los siguientes párrafos junto con ejemplos no limitativos. Estos materiales transportadores oralmente aceptables incluyen uno o más excipientes o diluyentes compatibles sólidos o líquidos que son adecuados para administración tópica oral. Por "compatible" se entiende que los componentes de la composición son capaces de combinarse sin interacción de tal manera que se reduzca de manera sustancial la estabilidad y/o eficacia de la composición. Los transportadores o excipientes adecuados son bien conocidos en la técnica. Su selección dependerá de consideraciones secundarias tales como sabor, coste, su estabilidad en estantes, etc. Aunque se proporciona una lista general de componentes opcionales más abajo, una exposición más detallada de componentes opcionales adecuados (incluyendo excipientes y transportadores) puede encontrarse en la publicación de patente de Estados Unidos 20110089073 de Baig et al.; Patente de Estados Unidos 5.599.527 de Hsu et al; y publicación de patente de Estados Unidos 20120003163 de Mordas et al.

Surfactante adicional

20 En ciertas realizaciones, la presente invención contiene un surfactante además del surfactante de polímero en bloque PEO-PPO de la fórmula I para ayudar en la solubilización de aceites esenciales si están presentes, siempre y cuando tales surfactantes adicionales no afecten a la biodisponibilidad de los aceites esenciales. Los ejemplos adecuados incluyen surfactantes aniónicos, surfactantes no iónicos, surfactantes anfóteros y mezclas de los mismos.

25 Los surfactantes aniónicos útiles aquí incluyen, aunque no se limitan a, surfactantes de tipo sarcosina o sarcosinatos; tauratos como metilcooil laurato de sodio; sulfato de alquilo como sulfato trideceth de sodio o sulfato lauril de sodio; sulfoacetato lauril de sodio; isetionato lauroil de sodio; carboxilato laureth de sodio; bencenosulfonato dodecil de sodio y mezclas de los mismos. Muchos surfactantes aniónicos adecuados se desvelan en la patente de Estados Unidos N° 3.959.458 de Agrícola, et al.

30 Los surfactantes no iónicos que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen, aunque no se limitan a, compuestos producidos por la condensación de grupos de óxido de alquileo (hidrofílicos por naturaleza) con un compuesto hidrofóbico orgánicos que puede ser alifático o alquil-aromático por naturaleza. Los ejemplos de surfactantes no iónicos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, poliglucósidos de alquilo; aceites de ricino hidrogenados y etoxilados disponibles comercialmente por ejemplo bajo el nombre comercial CRODURET (Croda Inc., Edison, NJ), y/o etoxilados de alcohol graso; condensados de óxido de polietileno de fenoles de alquilo; productos derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto de reacción de óxido de propileno y diamina de etileno; condensados de óxido de etileno de alcoholes alifáticos; óxidos de amina terciaria de cadena larga; óxidos de fosfina terciaria de cadena larga; sulfóxidos dialquilo de cadena larga; y mezclas de los mismos.

40 Los surfactantes anfotéricos útiles en la presente invención incluyen, aunque no se limitan a, derivados de aminas alifáticas secundarias y terciarias donde el radical alifático puede ser una cadena recta o ramificada y donde uno de los sustituyentes alifáticos contiene desde aproximadamente 8 a aproximadamente 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo aniónico que solubiliza en agua, por ejemplo, carboxilato, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Los ejemplos de surfactantes anfóteros adecuados incluyen, aunque no se limitan a, alquilimino-dipropionatos, alquilanfoglucinatatos (mono o di), alquilanfopropionatos (mono o di), alquilanfocetatos (mono o di), ácidos N-alquil β-aminopropiónico, carboxilatos de alquilpoliamino, imidazolininas fosforiladas, alquil betaínas, alquilamido betaínas, alquilamidopropil betaínas, alquil sultaínas, alquilamido sultaínas y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el surfactante anfótero se selecciona del grupo consistente en alquilamidopropil betaínas, anfoacetatos como lauroanfoacetato de sodio y mezclas de los mismos. Las mezclas de cualquiera de los surfactantes anteriormente mencionados también pueden emplearse. Una exposición más detallada de surfactantes aniónicos, no iónicos y anfóteros puede encontrarse en las patentes de Estados Unidos N° 7.087.650 de Lennon; N° 7.084.104 de Martin et al.; N° 5.190.747 de Sekiguchi et al.; y N° 4.051.234 de Gieske et al.

55 Las composiciones de la presente invención también pueden incluir uno o más ingredientes que incluyen sin exclusión un agente espesante, humectantes, agentes quelantes, agentes blanqueantes y aditivos como colorantes o tintes, saborizantes, conservantes, agentes ajustadores de pH, y similares. El pH de las composiciones de esta invención se mantiene en el rango inferior a 5 (o aproximadamente 5), opcionalmente por debajo de 4,5 (o aproximadamente 4,5) u, opcionalmente en el rango de desde 4,4 (o aproximadamente 4,4) a 3 (o aproximadamente 3), u opcionalmente en el rango de desde 3,5 (o aproximadamente 3,5) a 4,2 (o aproximadamente 4,2).

60 Los agentes espesantes comercialmente disponibles capaces de impartir la viscosidad apropiada a las composiciones son adecuadas para su uso en esta invención. Los ejemplos de agentes espesantes adecuados incluyen de manera no exclusiva: mono o diésteres de 1) glicol de polietileno de la fórmula: HO-(CH₂CH₂O)_zH, donde z es un número entero de desde aproximadamente 3 a aproximadamente 200; y 2) ácidos grasos que contienen desde aproximadamente 16 a aproximadamente 22 átomos de carbono; ésteres de ácido graso de polioles

etoxilados; derivados etoxilados de mono y diésteres de ácidos grasos y glicerina; hidroxialquilcelulosa; alquilcelulosa; hidroxialquil alquilcelulosa; y mezclas de los mismos. Los espesantes preferentes incluyen éster de glicol de polietileno, y más preferentemente PEG-150 diestearato que está disponible en Stepan Company of Northfield, Illinois o en Comiel, S. p. A de Bolonia, Italia bajo el nombre comercial "PEG 6000 DS".

5 Los humectantes comercialmente disponibles son adecuados en la presente invención. El humectante puede estar presente en una cantidad de desde aproximadamente 0 por ciento a aproximadamente 20%, opcionalmente desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 15%, u opcionalmente desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% en base al peso total de la composición. Los ejemplos de humectantes adecuados incluyen sin exclusividad: 1) polioles líquidos solubles en agua seleccionados del grupo que comprende o consiste en sorbitol, glicerina, glicol de propileno, glicol de hexileno, glicol de butileno, glicol de dipropileno, y mezclas de los mismos; 2) glicol de polialquilenos de la fórmula: HO-(R"O)_b-H, donde R" es un grupo alquilenos que tiene desde aproximadamente 2 a aproximadamente 3 átomos de carbono y b es un número entero de desde aproximadamente 2 a aproximadamente 10; 3) éter de glicol de polietileno o metil glucosa de la fórmula CH₃-C₆H₁₀O₅-(OCH₂CH₂)_c-OH, donde c es un número entero desde aproximadamente 5 a aproximadamente 25; 4) urea; y 5) mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el humectante es una mezcla de sorbitol y glicol de propileno.

20 Los ejemplos de agentes quelantes adecuados incluyen aquellos que son capaces de proteger y conservar las composiciones de esta invención. Preferentemente, el agente quelante es ácido etilendiaminotetraacético ("EDTA") y más preferentemente EDTA trisodio, disponible comercialmente en Dow Chemical Company de Midland, Michigan bajo el nombre comercial "Versene 100XL" y está presente en una cantidad, en base al peso total de la composición, desde aproximadamente 0 a aproximadamente 0,5 por ciento, y preferentemente desde aproximadamente 0,05 por ciento a aproximadamente 0,25 por ciento.

25 Los conservantes adecuados incluyen, benzoato de sodio y polisorbato y están presentes en la composición en una cantidad, en base al peso total de la composición, desde aproximadamente 0 a aproximadamente 0,2 por ciento, y preferentemente desde aproximadamente 0,05 por ciento a aproximadamente 0,10 por ciento.

30 En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención están libres o esencialmente libres de compuestos que afectan a la biodisponibilidad. Como aquí se usa, "compuesto que afecta a la biodisponibilidad" se refiere a compuestos que afectan negativamente a la biodisponibilidad de cualquier aceite esencial incorporado como rodear los aceites esenciales o inactivar de otra manera los aceites esenciales. "Esencialmente libre" como aquí se usa con respecto a los compuestos que afectan a la biodisponibilidad se define como formulaciones que tienen menos del 5% (o aproximadamente 5%), opcionalmente 3% (o aproximadamente 3%), opcionalmente 1% (o aproximadamente 1%) u opcionalmente 0,1%, u opcionalmente 0,01% (o aproximadamente 0,01%) por peso (p/v) de la composición de un compuesto que afecta a la biodisponibilidad. En ciertas realizaciones, el compuesto que afecta a la biodisponibilidad puede incluir, aunque no se limita a, copolímeros en bloque de óxido de polietileno/óxido de polipropileno que están fuera del alcance de la fórmula I (como se ha descrito anteriormente); ciclodextrinas, polisorbatos como Tweens; y mezclas de los mismos.

45 Las composiciones descritas anteriormente pueden prepararse combinando los componentes deseados en un recipiente adecuado y mezclándolos bajo condiciones ambientales usando tecnología convencional de mezcla, que incluye tecnología bien conocida en la técnica, como hélice que remueve mecánicamente, pala y similares. El orden de mezcla no es crítico.

50 La invención aquí desvelada ilustrativamente puede practicarse adecuadamente en ausencia de cualquier componente, ingrediente o etapa que aquí no se desvela específicamente. Más abajo se exponen varios ejemplos para ilustrar mejor la naturaleza de la invención y la manera de realizarla. Sin embargo, la invención no debería considerarse como limitada a los detalles de la misma.

Ejemplos

55 La invención se define en las reivindicaciones adjuntas, y cualquier ejemplo que no esté incluido en el alcance de las reivindicaciones son únicamente referencias. Los siguientes ejemplos se forman usando tecnología convencional de mezcla y son ilustrativos solamente y deberían interpretarse como limitativos de la invención de cualquier manera. Con el fin de evaluar diferentes muestras de poloxámero, la concentración de las muestras de poloxámero se normalizan en base a la contribución (esto es, número) de unidades hidrofóbicas de PPO.

60 Sin estar limitado a ninguna teoría, se cree que los segmentos de unidad hidrofóbica de PPO interactúan con el agente bioactivo no aniónico (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 que interactúan) determina si el agente bioactivo no aniónico se inactiva (esto es, se une) o se deja que permanezca ineficaz (esto es, se suelta o sustancialmente se suelta). Así, la concentración de todas la muestras de poloxámero por formulación se ajusta para proporcionar una hidrofobicidad igual a aquella de aproximadamente 1,5% por peso de poloxámero F68, lo que permite una comparación de las cantidades relativas de varios poloxameros requeridos para

conseguir eficacia (esto es, interacción de aceite esencial similar a la del poloxámero F68. Esta concentración de 1,5% por peso de poloxámero F68 se eligió como la concentración estándar de fórmula hecha ya que formulaciones que contienen tal concentración de poloxámero F68 muestran una buena eficacia (véase resultados del Ejemplo I). Las formulaciones A-D, G-I, K y M son únicamente para referencia, ya que están indicadas con * en los siguientes ejemplos.

Ejemplo I

Ingredientes	A* (% p/p)	B* (% p/p)	C* (% p/p)	D* (% p/p)	E (% p/p)	F (% p/p)	G* (% p/p)	H* (% p/p)
Glicol de propileno USP	7,000000	7,000000	7,000000	7,000000	7,000000	7,000000	7,000000	7,000000
Ácido benzoico USP	0,085900	0,085900	0,085900	0,085900	0,085900	0,085900	0,085900	0,085900
Mentol, USP	0,041262	0,041262	0,041262	0,041262	0,041262	0,041262	0,041262	0,041262
Timol, NF	0,062039	0,062039	0,062039	0,062039	0,062039	0,062039	0,062039	0,062039
Salicilato de metilo, NF	0,064078	0,064078	0,064078	0,064078	0,064078	0,064078	0,064078	0,064078
Eucaliptol, USP	0,089515	0,089515	0,089515	0,089515	0,089515	0,089515	0,089515	0,089515
Agua purificada	77,509307	77,509307	77,509307	77,509307	77,509307	77,509307	77,509307	77,509307
Sacarina de sodio USP, granular	0,060600	0,060600	0,060600	0,060600	0,060600	0,060600	0,060600	0,060600
Polvo de sucralosa, NF	0,010000	0,010000	0,010000	0,010000	0,010000	0,010000	0,010000	0,010000
Benzoato de sodio, NF	0,077300	0,077300	0,077300	0,077300	0,077300	0,077300	0,077300	0,077300
Solución de sorbitol 70%, USP	10,000000	10,000000	10,000000	10,000000	10,000000	10,000000	10,000000	10,000000
PLURONIC F 108	--	0,863010	--	--	--	--	--	--
PLURONIC F 88	--	--	1,10526	--	--	--	--	--
PLURONIC F87	--	--	--	1,09091	--	--	--	--
PLURONIC F 68	--	--	--	--	1,50000	--	--	--
PLURONIC F 127	0,66667	--	--	--	--	--	--	--
PLURONIC F 38	--	--	--	--	--	2,80000	--	--
PLURONIC P 105	--	--	--	--	--	--	0,77538	--
PLURONIC P 65	--	--	--	--	--	--	--	1,44000
Agua purificada	QS hasta 100%	QS hasta 100%	QS hasta 100%	QS hasta 100%	QS hasta 100%	QS hasta 100%	QS hasta 100%	QS hasta 100%

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

En un recipiente adecuado, se prepara una fase acuosa añadiendo agua, sacarina, sucralosa y benzoato de sodio y se mezcla hasta que los ingredientes se disuelven y la solución se vuelve uniforme y homogénea. Después, se añade la solución de sorbitol y se mezcla hasta que la solución se vuelve uniforme y homogénea.

En un recipiente separado adecuado, se prepara una solución de glicol añadiendo por separado, con mezcla hasta disolución, cada uno de glicol de propileno, ácido benzoico, mentol y timol. Después, se añaden salicilato de metilo y eucaliptol y se mezclan durante 5 minutos o hasta que se consigue una solución uniforme y homogénea.

A la solución acuosa se añade el poloxámero mezclando hasta que se consigue una solución uniforme y homogénea. Después se añade solución de glicol mezclando hasta que la solución se vuelve uniforme y homogénea. Se añade agua adicional cuando sea necesario hasta QS en niveles apropiados. El pH se ajusta a $4,2 \pm 0,1$ con cantidades mínimas de HCl o NaOH como sea necesario. La turbiedad de cada una de las formulaciones A-H se mide usando un Turbidómetro de Laboratorio Modelo 2100N de Hach Company (Loveland, CO).

Las formulaciones A-H también se prueban usando un único modelo de biopelícula de la especie *S. mutans* in-vivo. La biopelícula *S. mutans* crece (N=96) y se expone a las formulaciones así como a controles positivos y negativos durante 30 segundos. Se usó agua estéril como control negativo. Después del tratamiento la biopelícula se

neutraliza y enjuaga. La biopelícula se cosecha mediante sonicación usando un procesador ultrasónico Misonix XL_2000 (Qsonica, LLC, Newtown, CT). Usando un kit Celsis Rapid Detection RapiScreen (Celsis International PLC, Chicago), la bacteria se rompió con Celsis Luminex y se midió la ATP de la bacteria usando el marcador de bioluminiscencia Celsis LuminATE. La disminución de log URLs (Unidades Relativas de Luz) indica que hay menos bacterias vivas después del tratamiento. Se usa agua estéril como el control negativo y, usando el método anterior, se determinó que log URL 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
Turbiedad (NTU)	10,8	9,88	5,71	5,5	6,19	3994	12,2	469
Log URL	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

Ingrediente	Ejemplo Comparativo Pasta de dientes de aceite esencial (%p/p)	Ejemplo Inventivo I* de pasta de dientes (%p/p)	Ejemplo Inventivo J de pasta de dientes (%p/p)
Salicilato de metilo NF	0,051600	0,051600	0,051600
Eucaliptol	0,77450	0,77450	0,77450
Saborizante	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	0,0025	0,00000	0,00000
Fosfato disodio	0,03000	0,03000	0,03000
Monofluorofosfato de sodio USP	0,76000	0,76000	0,76000
Sacarina de sodio USP Granular	1,2000	1,2000	1,2000
Fosfato de sodio monobásico anhidro	0,25000	0,25000	0,25000
Glicol de polietileno 32 NF	3,00000	3,00000	3,00000
Ácido benzoico	0,15000	0,15000	0,15000
Ácido fosfórico NF	0,44250	0,44250	0,44250
Dióxido de silicio hidratado	7,00000	7,00000	7,00000
Silicio amorfo Syldent 750	11,00000	11,00000	11,00000
Glicerina USP, 96%	6,00000	--	--
Glicerina USP, 99,7%	--	5,77733	5,77733
Carboximetilcelulosa de sodio (CMC)	1,200000	1,200000	1,200000
Goma Xantana K6B166	0,25000	0,25000	0,25000
Dióxido de titanio	0,35000	0,35000	0,35000
PLURONIC F127	--	5,00000	--
PLURONIC F68	--	--	11,25000
Sulfato lauril de sodio W&D	1,50000	--	--
Total	100,00000	100,00000	100,00000

El procedimiento para mezclar las formulaciones de la pasta de dientes del Ejemplo II es el siguiente:

En un recipiente adecuado, se prepara una mezcla de saborizante añadiendo los siguientes ingredientes mezclando el salicilato de metilo, saborizante, timol y mentol. El recipiente se cubre para prevenir la pérdida del

saborizante. Justo antes de la transferencia, se añade eucaliptol y la mezcla se combina hasta que se consigue una solución uniforme y homogénea.

5 En un recipiente adecuado, se prepara una fase humectante añadiendo los siguientes ingredientes mezclando la glicerina y sodio CMC. La fase humectante se mezcla hasta que se vuelve uniforme y homogénea. Después, se añade goma xantana y se mezcla hasta que la mezcla de la fase se vuelve uniforme y homogénea.

10 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 que se hace uniforme y homogénea. Después, se añaden monofluorofosfato de sodio USP, sacarina de sodio, fosfato de sodio (monobásico) anhidro, fosfato sódico dibásico (anhidro), glicol de polietileno 32 NF, ácido benzoico USP y se mezclan durante aproximadamente 10 minutos hasta que la mezcla de la fase sea uniforme y homogénea. Se añade el ácido fosfórico y se mezcla hasta que la mezcla de la fase sea uniforme y homogénea.

15 En el recipiente que contiene la fase acuosa, se añade la fase humectante mezclando hasta que se vuelve uniforme y homogénea. Se añade el dióxido de titanio a la mezcla y se mezcla hasta que la mezcla sea uniforme y blanca. La mezcla se transfiere a un mezclador Ross (Modelo N° 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 impregnan. La mezcla después se mezcla a 40-50 RPM durante aproximadamente 5 minutos bajo vacío. Se añade a la mezcla Sylodent 750 y se mezcla a 15 PRMP durante aproximadamente 2 minutos hasta que los polvos se impregnan. La mezcla después se mezcla a 40-50 RPM durante aproximadamente 5 minutos bajo vacío. La mezcla saborizante se añade a la mezcla y se mezcla a 25 RPM durante aproximadamente 2 minutos hasta que los saborizantes se dispersan uniformemente. La mezcla se coloca bajo vacío y se mezcla es continua durante aproximadamente 15 a aproximadamente 20 minutos hasta que la pasta sea de una consistencia apropiada. Una vez que se consigue la consistencia, la mezcla se para, el vacío se retira y la pasta de dientes se dispensa en tubos principales de empaquetado.

30 Se realiza un ensayo de cinética con eliminación ex vivo usando metodología de pruebas de convención para evaluar el efecto antimicrobiano de los varios poloxámeros en las formulaciones de pasta de dientes del Ejemplo II. El ensayo incluyó pruebas de la formulación de pasta de dientes del Ejemplo II contra saliva humana acumulada ex vivo en tiempos de exposición de 30 segundos y 1 minuto para entender las diferencias entre PLUROFONIC F127 y PLURONIC F68. Una pasta de dientes con aceite esencial comercial se incluyó como un control positivo en el ensayo. Se usó agua estéril como control negativo en la prueba.

35 Método:

- Una muestra se pesa en un tubo de prueba estéril que contiene tres gotas de cristal;
- Saliva humana acumulada se añade al tubo de prueba y se remueve;
- A los 30 y 60 segundos se toma una alícuota y se neutraliza para frenar la actividad de los antimicrobianos;
- 40 • Se preparan diluciones en serie y la muestras se colocan en placas en agar de soja tríptico (AST) con 5% sangre de oveja con vitamina K-hemina para recuentos totales de microorganismos y agar de sulfuro oral que produce organismos (OOP) III para recuentos de microorganismos con mal olor.
- Después de la incubación, las colonias totales recuperables se enumeran y comparan con unidades que forman colonias en un grupo de control negativo.
- 45 • Las muestras se prueban por triplicado; los resultados representan la media de las tres repeticiones.

Los resultados del ensayo de cinética con eliminación ex vivo se muestran en la Tabla 2 (como % de reducción a partir de agua estéril).

50 **Tabla 2**

	Enjuague bucal de aceite esencial (% reducción vs. agua estéril)	I* (% reducción vs. agua estéril)	J (% reducción vs. agua estéril)
55	Recuentos asociados con mal olor en OOPs III agar		
	0,5 minuto	99,9%	99,9%
60	1,0 minuto	99,9%	99,9%
	Recuentos totales en TSA con 5% agar de sangre de oveja con HK		
65	0,5 minuto	99,9%	99,9%
	1,0 minuto	99,9%	99,9%

Ejemplo III

Se realizaron más experimentos con enjuagues bucales para validar el principio que gobierna la habilidad de surfactantes no iónicos para funcionar como un agente de entrega efectivo in-situ para agentes bioactivos no aniónicos. Los resultados más abajo demuestran la efectividad de poloxámeros que tienen menos de 30 unidades de los bloques de óxido de polipropileno. La Tabla 3 muestra la actuación mejorada para formulaciones libres de y/o esencialmente libres de SLS y que contienen una cantidad antimicrobially efectiva de uno o más agentes bioactivos de aceite esencial.

Tabla 3

	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 USP	100,000	82,0950	80,4450	80,9450	81,9830	80,9950
PLURONIC F127	--	0,2000	2,0000	--	0,500	--
PLURONIC F68	--	--	--	1,5000	--	1,5000
Sulfato lauril 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
Glicol de propileno	--	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
Saborizante	--	0,0170	0,0170	0,0170	0,0170	0,0170
Sorbitol (solución 70%)	--	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
Turbiedad (NTU)	--	--	4,96	2,47	11,4	7,51
Log URL	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

Ejemplo IV

Los ejemplos de enjuagues bucales O-R ilustran además la presente invención (esto es, composiciones que contienen los agentes bioactivos no aniónicos seleccionados y los poloxámeros como los descritos anteriormente) e incluyen los siguientes:

ES 2 648 235 T3

	O	P	Q	R
Ingredientes	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)
Agua purificada USP	Q.S	Q.S	Q.S	Q.S
PLURONIC F38	--	--	2,8000	2,8000
PLURONIC F68	1,5000	1,5000	--	--
Benzoato de sodio	0,0773	0,0773	0,0773	0,0773
Edulcorante	0,0706	0,0706	0,0706	0,0706
Glicol de propileno	7,0000	7,0000	7,0000	7,0000
Ácido benzoico	0,0859	0,0859	0,0859	0,0859
Cloruro de cetilpiridinio	0,01 a 0,1	--	0,01 a 0,1	--
Éster etil lauroil arginina	--	0,05 a 0,5	--	0,05 a 0,5
Saborizante	0,0170	0,0170	0,0170	0,0170
Sorbitol (solución 70%)	10,0000	10,0000	10,0000	10,0000
Total	100	100	100	100

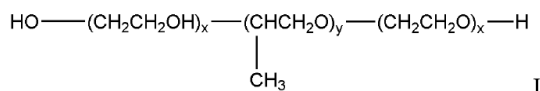
Los agentes bioactivos no aniónicos, cloruro de cetilpiridinio y éster etil lauroil arginina también pueden incorporarse a tales formulaciones (o formulaciones similares) en los rangos de concentración indicados anteriormente para agentes bioactivos no aniónicos generalmente.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:

i. un surfactante de polímero en bloque de óxido de polietileno-óxido de polipropileno de la fórmula:

5



10

donde "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 inferior o igual a 30; y la proporción de "x" e "y" es de 0,8:1 a 4:1;

15

ii. uno o más agentes bioactivos no aniónicos que tienen un log P superior a 2; y
iii. al menos un disolvente oralmente aceptable,

donde el pH de la composición se mantiene en un rango inferior a 5.

20

2. Las composiciones de acuerdo con la Reivindicación 1 donde x es un número entero de 10 a 80.

3. Las composiciones de acuerdo con la Reivindicación 2 donde x es un número entero de 16 a 80.

25

4. Las composiciones de acuerdo con la Reivindicación 1 donde y es un número entero de 16 a 30.

5. Las composiciones de acuerdo con la Reivindicación 1 donde la proporción de "x" con "y" no es mayor que 3:1, opcionalmente donde la proporción de "x" con "y" no es mayor que 2,8:1.

30

6. La composición de acuerdo con la Reivindicación 5 donde la proporción de "x" con "y" es aproximadamente 2,7:1 o donde la proporción de "x" con "y" es aproximadamente 1:1.

7. Las composiciones de acuerdo con la Reivindicación 1 donde el poloxámero se selecciona del grupo consistente en poloxámero 108, poloxámero 188 o mezclas de los mismos, opcionalmente donde el poloxámero es poloxámero 188.

35

8. Las composiciones de acuerdo con la Reivindicación 1 donde uno o más agentes bioactivos no aniónicos es un aceite esencial bioactivo.

40

9. Las composiciones de acuerdo con la Reivindicación 8 donde el aceite esencial bioactivo se selecciona del grupo consistente en timol, eucaliptol, metnol, salicilato de metilo y mezclas de los mismos, opcionalmente donde el aceite esencial bioactivo es una mezcla de timol, eucaliptol, mentol y salicilato de metilo.

10. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1 donde la composición está esencialmente libre de alcoholes monohídricos C₂-C₄.

45

11. La composición de acuerdo con la Reivindicación 10 donde la composición está libre de alcoholes monohídricos C₂-C₄.

50

12. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1 donde la composición es una composición oral.

13. La composición de la Reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento de placa, gingivitis, piorrea o mal olor oral, que comprende la etapa de aplicar a los tejidos de la cavidad oral de un mamífero que necesite tal tratamiento una cantidad de la composición de la reivindicación 1 efectiva para reducir los síntomas asociados con placa, gingivitis, piorrea o mal olor oral.

55

14. La composición de la Reivindicación 1 para su uso en un método para reducir el número de microorganismos orales responsables de placa, gingivitis, piorrea o mal olor oral, que comprende la etapa de aplicar a los tejidos de la cavidad oral de un mamífero que tenga tales microorganismos una cantidad de la composición de la reivindicación 1 efectiva para reducir el número de tales microorganismos orales.

60

15. La composición para su uso de acuerdo con la Reivindicación 14 donde la aplicación de la composición da como resultado un factor M superior a aproximadamente 0,5.

65