

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 082**

51 Int. Cl.:

A61K 8/19 (2006.01)

A61K 8/34 (2006.01)

A61K 8/37 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.05.2014** **PCT/CN2014/077527**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2015** **WO15172342**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2014** **E 14891814 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018** **EP 3154503**

54 Título: **Composiciones dentífricas con conservantes optimizados**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
07.12.2018

73 Titular/es:

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY (100.0%)
One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, OH 45202, US

72 Inventor/es:

STRAND, ROSS;
WEI, WEI y
YANG, HONGMEI

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 693 082 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones dentífricas con conservantes optimizados

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones dentífricas que tienen conservantes y niveles de conservante optimizados.

10 **Antecedentes de la invención**

Las composiciones dentífricas son muy conocidas para el cuidado dental y la higiene bucal. La estructura básica de la formulación, con un alto contenido de agua (p. ej., >45 % en peso) y de carbonato (p. ej., >25 % en peso), es rentable para muchos mercados y consumidores. Estas composiciones se formulan de forma típica a un pH más alto, dado el contenido en carbonato. El alcohol bencílico y los parabenos son generalmente conocidos como conservantes. Sin embargo, existe la necesidad de reducir su uso por el coste y por otros motivos. También es bien conocido que cada especie de microbio tiene un intervalo de pH preferido y un intervalo de tolerancia al pH. *Halomonas* es un género de bacterias bien conocido que es capaz de crecer en pH alcalino. Muchos métodos para optimizar los conservantes en las formulaciones dentífricas están dirigidos a sistemas de pH neutro (como en formulaciones dentífricas basadas en silicato). Sin embargo, existe la necesidad de optimizar los conservantes en un sistema de pH elevado (p. ej., pH ~9) y hacerlo basándose en un sistema microbiano que sea más relevante para este sistema de pH elevado.

La patente US-2013280183 describe un dentífrico que comprende 2 a 10 % de própolis, 0,01 a 0,3 % de metilparabeno y 0,01 a 0,15 % de propilparabeno. El própolis comprende alcohol bencílico.

CN102283794 y CN102283795 describen composiciones de pasta de dientes que comprenden 0,03 a 3,2 % de própolis, 25-46 % de carbonato de calcio, 0,02 a 2 % de parabeno y otros componentes adicionales. El contenido en agua es inferior a 30 %.

UZEL A Y COL.: "Chemical compositions and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples", MICROBIOLOGICAL RESEARCH, vol. 160, no. 2, 25 abril 2005, páginas 189-195 examina la composición química y la actividad antimicrobiana de los extractos de própolis procedentes de Anatolia.

WO2011152819 describe el uso del alcohol bencílico en formulaciones dentífricas que comprenden un abrasivo de carbonato de calcio. Los ejemplos comparativos utilizan parabenos en vez de alcohol bencílico.

Sumario de la invención

La presente invención se basa, en parte, en las sorprendentes observaciones de que existe sinergia en ciertos niveles de alcohol bencílico y parabeno en formulaciones dentífricas de alto contenido de agua y de alto contenido de carbonato en el logro de la máxima reducción logarítmica de una cepa de *Halomonas*. Se observa sorprendentemente que los niveles típicos de alcohol bencílico y parabeno puede alcanzar una reducción logarítmica máxima de *Halomonas* antes de transcurridas 24 horas. Otras observaciones sorprendentes adicionales indican que ciertos niveles más bajos de alcohol bencílico y parabeno pueden lograr aún la máxima reducción logarítmica de *Halomonas* antes de transcurridas 72 horas.

Una ventaja es que la formulación dentífrica con alto contenido de agua y de carbonato logra una reducción máxima por destrucción de *Halomonas* antes de transcurridas 24 horas mediante la combinación sinérgica de alcohol bencílico y parabeno.

Otra ventaja es que la formulación dentífrica con alto contenido de agua y de carbonato logra una reducción máxima por destrucción de *Halomonas* antes de transcurridas 72 horas mediante la combinación sinérgica de alcohol bencílico y parabeno, minimizando al mismo tiempo el uso de estos ingredientes.

Un aspecto de la invención proporciona una composición dentífrica que comprende: (a) 45 % a 75 % de agua, preferiblemente 50 % a 60 % de agua, en peso de la composición; (b) 25 % a 50 %, preferiblemente 27 % a 47 %, preferiblemente 27 % a 37 % de un abrasivo que contiene calcio en peso de la composición, preferiblemente en donde el abrasivo que contiene calcio comprende carbonato de calcio; (c) superior a 0,10 % a 0,30 %, preferiblemente de 0,15 % a 0,25 %, más preferiblemente 0,17 % a 0,23 %, de alcohol bencílico, en peso de la composición; (d) 0,01 % a 0,11 %, preferiblemente 0,02 % a 0,10 %, más preferiblemente 0,03 % a 0,09 % de un parabeno en peso de la composición; en donde el parabeno comprende una combinación de metilparabeno y propilparabeno, en donde existe una relación en peso mayor de metilparabeno a propilparabeno y (e) un pH alcalino. En una realización, el pH alcalino es superior a 8,0, preferiblemente superior a 8,5, más preferiblemente igual o superior a pH 9, de forma alternativa un pH de 8 a 13, de forma alternativa de 9 a 12, de forma alternativa combinaciones de los mismos. En otra realización, el parabeno se selecciona de metilparabeno, propilparabeno o combinaciones de los mismos; de forma alternativa, en donde existe una relación en peso mayor de metilparabeno a propilparabeno. En otra realización adicional, la

composición dentífrica comprende adicionalmente 0,0025 % a 2 %, preferiblemente 0,5 % a 1,5 % de una fuente de ion fluoruro en peso de la composición, preferiblemente en donde la fuente de ion fluoruro es monofluorofosfato sódico.

5 En una realización, la composición dentífrica comprende adicionalmente 0,1 % a 12 % de un tensioactivo en peso de la composición, preferiblemente 1 % a 9 % del tensioactivo, más preferiblemente en donde el tensioactivo es un tensioactivo aniónico, aún más preferiblemente en donde el tensioactivo aniónico es laurilsulfato sódico. En otra realización adicional, la composición comprende adicionalmente 0,01 a 2 % de mentol.

10 En una realización la composición además comprende un aglutinante. Por ejemplo, el aglutinante puede comprender: (a) 0,01 % a menos de 1,4 %, preferiblemente de 0,1 % a 1,3 %, más preferiblemente de 0,5 % a 1,3 % de un carragenato en peso de la composición; y (b) más de 0,4 % en peso a 2 % preferiblemente de 0,5 % a 1,8 %, más preferiblemente de 0,6 % a 1,8 % de una carboximetilcelulosa en peso de la composición. En otra realización adicional, el aglutinante comprende además 0,5 % a 5 %, preferiblemente 1 % a 4 %, de una sílice espesante en peso de la composición.

15 Otro aspecto adicional de la invención proporciona un método para tratar el esmalte dental que comprende la etapa de cepillar los dientes con una composición dentífrica descrita en la presente invención.

20 Aunque la memoria descriptiva concluye en las reivindicaciones que describen específicamente y reivindican con claridad la invención, se considera que la presente invención resultará más comprensible a partir de la siguiente descripción.

Breve descripción de los dibujos

25 La Figura 1 describe las formulaciones dentífricas de los Ejemplos 1-11, en donde los Ejemplos 8, 9, 10 y 11 son formulaciones de control.

Descripción detallada de la invención

30 Definiciones

El término “vehículo oralmente aceptable” en la presente memoria significa un vehículo o ingrediente adecuado que se puede utilizar para formar y/o aplicar las presentes composiciones a la cavidad oral de forma segura y eficaz.

35 El término “que comprende” en la presente memoria significa que pueden añadirse etapas e ingredientes distintos a los mencionados específicamente. Este término engloba los términos “que consiste en” y “que consiste esencialmente en”. Las composiciones de la presente invención pueden comprender, consistir en y consistir esencialmente en, los elementos esenciales y limitaciones de la invención descrita en la presente memoria, así como cualquiera de los ingredientes, componentes, etapas adicionales u opcionales o limitaciones descritos en la presente memoria.

40 El término “cantidad eficaz” en la presente memoria significa una cantidad de un compuesto o composición suficiente para inducir significativamente una ventaja positiva, una ventaja para la salud oral, y/o una cantidad lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios perniciosos, es decir, para proporcionar una relación ventaja-riesgo razonable, a buen juicio de un experto en la materia. En una realización, “cantidad eficaz” significa al menos 0,01 % del material, en peso de la composición, de forma alternativa al menos 0,1 %.

45 El término “dentífrico” en la presente memoria significa pasta, gel, polvo, pastillas, o formulaciones líquidas, salvo que se indique lo contrario, que se usan para limpiar las superficies de la cavidad oral. El término “dientes” en la presente memoria se refiere a dientes naturales, así como a dientes artificiales o prótesis dentales.

50 Todos los porcentajes, partes y relaciones se basan en el peso total de las composiciones de la presente invención, salvo que se indique lo contrario. Todos los pesos de los ingredientes indicados están basados en el nivel de sustancia activa y, por tanto, no incluyen los disolventes o subproductos que pueden estar incluidos en los materiales comerciales, salvo que se indique lo contrario. La expresión “porcentaje en peso” puede denotarse como “% en peso” en la presente memoria. Todos los pesos moleculares en la presente memoria son peso molecular promedio en peso expresado como gramos/mol, salvo que se indique lo contrario.

55 En la presente memoria, se entenderá que los artículos que incluyen “un/a” cuando se usan en una reivindicación, se refieren a uno o más de aquello que se reivindica o que se describe.

60 En la presente memoria, los términos “comprenden”, “comprende”, “que comprende”, “incluyen”, “incluye”, “que incluye”, “contienen”, “contiene” y “que contiene” se entienden como no limitativos, es decir, se pueden añadir otras etapas y otras secciones que no afecten al resultado final. Los términos arriba indicados abarcan los términos “que consiste en” y “que esencialmente consiste en”.

65 En la presente memoria, las palabras “preferido”, “preferiblemente” y variantes se refieren a las realizaciones de la invención que proporcionan determinadas ventajas, bajo determinadas circunstancias. No obstante, otras

realizaciones también pueden ser preferidas en las mismas u otras circunstancias. Además, la enumeración de una o más realizaciones preferidas no implica que otras realizaciones no sean útiles y no se prevé que excluyan otras realizaciones del alcance de la invención.

5 Conservantes

Las composiciones dentífricas de la presente invención comprenden alcohol bencílico y parabeno. El parabeno puede comprender metilparabeno o propilparabeno o combinaciones de los mismos. Los niveles de alcohol bencílico pueden comprender de más de 0,10 % a 0,30 %, preferiblemente 0,15 % a 0,25 %, más preferiblemente 0,17 % a 0,23 %, de forma alternativa de 0,18 % a 0,22 % de forma alternativa de 0,19 % a 0,21 %, de forma alternativa aproximadamente 0,2 %, de forma alternativa combinaciones de los mismos, de alcohol bencílico en peso de la composición. Los niveles de parabeno pueden comprender de 0,01 % a 0,11 %, preferiblemente 0,02 % a 0,10 %, más preferiblemente 0,03 % a 0,09 %, de forma alternativa combinaciones de los mismos, de un parabeno en peso de la composición. En una realización, la composición comprende de 0,005 % a 0,01 %, preferiblemente, de 0,01 % a 0,05 %, de forma alternativa, de 0,01 % a 0,03 %, de forma alternativa, combinaciones de los mismos, de propilparabeno en peso de la composición. En otra realización, la composición comprende de 0,01 % a 0,1 %, preferiblemente de 0,02 % a 0,07 %, de forma alternativa, de 0,03 % a 0,05 %, de forma alternativa combinaciones de los mismos, de metilparabeno en peso de la composición.

En otra realización adicional, el parabeno comprende una combinación de metilparabeno y propilparabeno, en donde existe una mayor relación de peso de metilparabeno a propilparabeno. En otra realización adicional, el parabeno es metilparabeno y propilparabeno, en donde la proporción en peso de metilparabeno a propilparabeno es de 5:3 a 15:3, preferiblemente, superior a 5:3 a 15:3, más preferiblemente de 6:3 a 15:3, más preferiblemente de 7:3 a 12:3, más preferiblemente, de 7:3 a 11:3, de forma alternativa combinaciones de las mismas, respectivamente.

En una realización, las composiciones dentífricas de la presente invención están prácticamente libres de triclosán (es decir, 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)fenol), preferiblemente, libres de triclosán.

Un aspecto de la presente invención comprende una composición que alcanza una reducción máxima de una cepa de *Halomonas* antes de transcurridas 72 horas, de forma alternativa antes de transcurridas 48 horas, de forma alternativa antes de transcurridas 24 horas, de forma alternativa antes de transcurridas 3 horas, de su inoculación con la cepa, según el método de la USP/NF o de la Farmacopea Europea descrito más adelante.

Agua

Las composiciones de la presente invención comprenden en la presente memoria de 45 % a 75 % en peso de la composición de agua. En una realización, la composición incluye de 40 % a 70 %, de forma alternativa de 45 % a 65 %, de forma alternativa de 40 % a 60 %, de forma alternativa de 50 % a 70 %, de forma alternativa de 50 % a 60 %, de forma alternativa de 45 % a 55 %, de forma alternativa de 55 % a 65 %, de forma alternativa de 50 % a 60 %, de forma alternativa aproximadamente 55 %, de forma alternativa combinaciones de los mismos, de agua en peso de la composición. El agua puede añadirse a la formulación y/o puede entrar en la composición debido a la inclusión de otros ingredientes. Preferiblemente, el agua es agua USP.

Abrasivo que contiene calcio

Las composiciones de la presente invención comprenden de 25 % a 50 % en peso de un abrasivo que contiene calcio, en donde el abrasivo que contiene calcio se selecciona del grupo que consiste en carbonato de calcio, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, ortofosfato cálcico, metafosfato de calcio, polifosfato de calcio, oxiapatita de calcio, carbonato de sodio, y combinaciones de los mismos. En una realización preferida, la composición comprende de 25 % a 60 %, más preferiblemente de 25 % a 50 %, aún más preferiblemente de 25 % a 40 %, incluso aún más preferiblemente de 26 % a 39 %, de forma alternativa de 27 % a 47 %, de forma alternativa de 27 % a 37 %, de forma alternativa de 30 % a 35 %, de forma alternativa de 30 % a 34 %, de forma alternativa combinaciones de los mismos, de un abrasivo que contiene calcio en peso de la composición.

En una realización, el abrasivo que contiene calcio es carbonato de calcio. En una realización preferida, el abrasivo que contiene calcio se selecciona del grupo que consiste en creta natural finamente molida, carbonato de calcio molido, carbonato de calcio precipitado, y combinaciones de los mismos.

La Fine ground natural chalk (Creta natural finamente molida - FGNC) es uno de los abrasivos que contienen calcio más preferidos útiles en la presente invención. Se obtiene a partir de caliza o mármol. La FGNC también se puede modificar química o físicamente por recubrimiento durante la molienda o después de la molienda con tratamiento térmico. Los materiales de recubrimiento típicos incluyen estearato u oleato magnésico. La morfología de la FGNC también puede modificarse durante el proceso de molienda utilizando diferentes técnicas de molienda, por ejemplo, molienda de bolas, molienda con clasificación por aire o molienda con chorro en espiral. Un ejemplo de creta natural se describe en WO 03/030850 que tiene un tamaño medio de partícula de 1 a 15 μm y una superficie específica BET de 0,5 a 3 m^2/g . El carbonato de calcio natural puede tener un tamaño de partícula de malla 325 a 800, de forma

alternativa, una malla seleccionada de 325, 400, 600, 800 o combinaciones de los mismos; de forma alternativa, el tamaño de la partícula es de 0,1 a 30 micrómetros, o de 0,1 a 20 micrómetros, o de 5 a 20 micrómetros.

En una realización, la composición de la presente invención está exenta o prácticamente exenta de silicato.

PEG

Las composiciones de la presente invención pueden comprender polietilenglicol (PEG) de varios porcentajes en peso de la composición, así como diversos intervalos de pesos moleculares promedio. En un aspecto de la invención, las composiciones tienen de 0,1 % a 15 %, preferiblemente de 0,2 % a 12 %, más preferiblemente de 0,3 % a 10 %, aún más preferiblemente de 0,5 % a 7 %, de forma alternativa de 1 % a 5 %, de forma alternativa de 1 % a 4 %, de forma alternativa de 1 % a 2 %, de forma alternativa de 2 % a 3 %, de forma alternativa de 4 % a 5 %, o combinaciones de los mismos, de PEG en peso de la composición. En otro aspecto de la invención, el PEG es uno que tiene un intervalo de peso molecular promedio de 100 Daltons a 1600 Daltons, preferiblemente de 200 a 1000, de forma alternativa de 400 a 800, de forma alternativa de 500 a 700 Daltons, de forma alternativa combinaciones de los mismos. El PEG es un polímero lineal soluble en agua formado por la reacción de adición de óxido de etileno a un equivalente de etilenglicol que tiene la fórmula general: $H-(OCH_2CH_2)_n-OH$. Un proveedor de PEG es Dow Chemical Company con el nombre comercial de Carbowax™.

Edulcorante

Las composiciones para el cuidado bucal de la presente memoria pueden también incluir un agente edulcorante. Estos incluyen edulcorantes tales como, por ejemplo, sacarina, dextrosa, sacarosa, lactosa, maltosa, levulosa, aspartamo, ciclamato sódico, D-triptófano, dihidrocalconas, acesulfamo, sacaralosa, neotamo, y mezclas de los mismos. Los agentes edulcorantes se usan, generalmente, en composiciones de uso oral en niveles de 0,005 % a 5 %, en peso de la composición, de forma alternativa de 0,01 % a 1 %, de forma alternativa de 0,1 % a 0,5 %, de forma alternativa, combinaciones de los mismos.

Fuente de ion fluoruro

Las composiciones pueden incluir una cantidad eficaz de un agente anticaries. En una realización, el agente anticaries es una fuente de ion de fluoruro. El ion fluoruro puede estar presente en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración de ion fluoruro en la composición a 25 °C, y/o en una realización puede usarse a un nivel de aproximadamente 0,0025 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición, de forma alternativa de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 2,0 % en peso de la composición, para proporcionar eficacia anticaries. Se describen ejemplos de materiales que proporcionan ion fluoruro adecuados en US-3.535.421, y US-3.678.154. Las fuentes de ion fluoruro representativas incluyen: fluoruro estannoso, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de amina, monofluorofosfato de sodio y fluoruro de zinc. En una realización, la composición dentífrica contiene una fuente de fluoruro seleccionada de fluoruro estannoso, fluoruro de sodio, y mezclas de los mismos. En una realización, la fuente de ion fluoruro es monofluorofosfato sódico y en donde la composición comprende 0,0025 % a 2 % de monofluorofosfato sódico en peso de la composición, de forma alternativa de 0,5 % a 1,5 %, de forma alternativa de 0,6 % a 1,7 %, de forma alternativa combinaciones de los mismos. En otra realización, la composición comprende de 0,0025 % a 2 % de una fuente de ion de fluoruro en peso de la composición.

pH

El pH de la composición dentífrica puede ser superior a pH 7,8, o de pH 8 a 13, más preferiblemente de 9 a 12, de forma alternativa superior a pH 8, de forma alternativa superior a 9, de forma alternativa de 9 a 11, de forma alternativa de 9 a 10, o combinaciones de los mismos.

Se describe un método para evaluar el pH del dentífrico. El pH se mide con un pH-metro provisto de una sonda con Automatic Temperature Compensating (Compensación automática de temperatura - ATC). El medidor de pH puede leer con precisión de 0,001 unidad de pH. El electrodo de pH puede seleccionarse de uno de los siguientes: (i) combinación Orion Ross Sure-Flow: Cuerpo de vidrio - VWR n.º 34104-834/Orion n.º 8172BN o VWR n.º 10010-772/Orion n.º 8172BNP; Cuerpo de epoxi - VWR n.º 34104-830/Orion n.º 8165BN o VWR n.º 10010-770/Orion n.º 8165BNWP; Cuerpo de resina semicristalina - VWR n.º 34104-837/Orion n.º 8175BN o VWR n.º 10010-774/Orion n.º 3175BNwp; o (ii) combinación Orion PerpHect: VWR n.º 34104-843/Orion n.º 8203BN semi-micro, cuerpo de vidrio; o (ii) equivalente adecuados. La sonda de compensación automática de temperatura es de Fisher Scientific, n.º de catálogo 13-620-16.

Se prepara una suspensión acuosa al 25 % en peso de dentífrico con agua desionizada y después se centrifuga durante 10 minutos a 15000 revoluciones por minuto con una centrífuga SORVALL RC 28S y un rotor SS-34 (o fuerza gravitatoria equivalente, a 237 N (24149 g de fuerza). El pH se evalúa en el sobrenadante después de un minuto o cuando se estabiliza la lectura. Después de cada evaluación del pH, el electrodo se lava con agua desionizada. El exceso de agua se limpia con un papel tisú calidad laboratorio. Cuando no está en uso, el electrodo se mantiene sumergido en una solución tampón de pH 7 o en una solución de almacenamiento de electrodo apropiada.

Agente modificador del pH

Las composiciones dentífricas de la presente invención pueden incluir una cantidad eficaz de un agente modificador del pH, de forma alternativa en donde el agente modificador del pH es un agente tamponador del pH. Agentes modificadores del pH, como se utiliza en la presente memoria, se refieren a agentes que se pueden utilizar para ajustar el pH de las composiciones dentífricas al intervalo de pH anteriormente identificado. Los agentes modificadores del pH pueden incluir hidróxidos de metal alcalino, hidróxido amónico, compuestos orgánicos de amonio orgánico, carbonatos, sesquicarbonatos, boratos, silicatos, fosfatos, imidazol, y mezclas de los mismos. Los agentes de pH específico incluyen fosfato monosódico (fosfato sódico monobásico), fosfato trisódico (fosfato de sodio tribásico dodecahidrato o "TSP"), benzoato de sodio, ácido benzoico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, sales de carbonato de metal alcalino, carbonato sódico, imidazol, sales de pirofosfato, gluconato sódico, ácido láctico, lactato sódico, ácido cítrico, citrato sódico, ácido fosfórico. En una realización, se utiliza 0,01 % a 3 %, preferiblemente de 0,1 % a 1 %, de TSP en peso de la composición, y 0,001 % a 2 %, preferiblemente de 0,01 % a 0,3 % de fosfato monosódico, en peso de la composición. Sin pretender imponer ninguna teoría, el TSP y el fosfato monosódico pueden tener, además, actividad quelante de iones calcio y, por lo tanto, proporcionan cierta estabilización al monofluorofosfato (en aquellas formulaciones que contienen monofluorofosfato).

Agentes anticáculos

Las composiciones dentífricas pueden incluir una cantidad eficaz de un agente anticáculos, que en una realización pueden estar presentes de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 50 %, en peso de la composición, de forma alternativa de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 25 %, de forma alternativa de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 15 % en peso de la composición. Los ejemplos no limitativos incluyen los descritos en US-2011/0104081 A1 en su párrafo 64, y los descritos en US 2012/0014883 A1 en sus párrafos 63 a 68, así como en las referencias citadas en dichos documentos. Un ejemplo es una sal de pirofosfato como fuente de ion pirofosfato. En una realización, la composición comprende pirofosfato tetrasódico (TSPP) o pirofosfato disódico o combinaciones de los mismos, preferiblemente 0,01 % a 2 %, más preferiblemente de 0,1 % a 1 % de la sal de pirofosfato en peso de la composición. Sin pretender imponer ninguna teoría, el TSPP puede proporcionar no solo un agente quelante de calcio, mitigando así la formación de placa, pero también puede proporcionar el beneficio adicional de la estabilización del monofluorofosfato (en aquellas formulaciones que contienen monofluorofosfato).

Tensioactivo

Las composiciones dentífricas de la presente memoria incluyen un tensioactivo. El tensioactivo puede seleccionarse de tensioactivos aniónicos, no iónicos, anfóteros, de ion híbrido, catiónico o mezclas de los mismos. Las composiciones pueden incluir un tensioactivo a un nivel de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 9 %, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 5 %, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2,5 %, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 %, o de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % en peso de la composición total. Los ejemplos no limitativos de tensioactivos aniónicos pueden incluir los descritos en US-2012/0082630 A1 en sus párrafos 32, 33, 34 y 35. Los ejemplos no limitativos de tensioactivos de ion híbrido o anfóteros pueden incluir los descritos en US-2012/0082630 A1 en su párrafo 36; los tensioactivos catiónicos pueden incluir los descritos en el párrafo 37 de la referencia; y los tensioactivos no iónicos pueden incluir los descritos en el párrafo 38 de la referencia. En una realización, la composición comprende de 0,1 % a 5 %, preferiblemente 0,1 % a 3 %, de forma alternativa de 0,3 % a 3 %, de forma alternativa de 1,2 % a 2,4 %, de forma alternativa de 1,2 % a 1,8 %, de forma alternativa de 1,5 % a 1,8 %, de forma alternativa, combinaciones de los mismos, del tensioactivo aniónico sodium lauryl sulfate (laurilsulfato de sodio - SLS) en peso de la composición.

Agente espesante

Las composiciones dentífricas de la presente memoria pueden incluir uno o varios agentes espesantes. El agente espesante se puede usar en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 15 %, o de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, o de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 %, en peso de la composición. Los ejemplos no limitativos pueden incluir los descritos en US-2008/0081023 A1, en sus párrafos 134 a 137, y las referencias citadas en dicho documento.

En una realización, la composición comprende un polisacárido sulfatado lineal como agente espesante. Las carrageninas o carragenatos son un ejemplo de un polisacárido sulfatado lineal. En general, los carragenatos pueden variar según el grado de sulfatación e incluyen: carragenato kappa, carragenato iota, y carragenato lambda. Pueden utilizarse combinaciones de carragenatos. En una realización, la composición contiene de 0,1 % a 3 % de un polisacárido sulfatado lineal en peso de la composición, preferiblemente de 0,5 % a 2 %, de forma alternativa de 0,6 % a 1,8 %, de forma alternativa combinaciones de los mismos. En una realización, se usa carragenato iota.

En una realización, la composición comprende un agente de sílice, preferiblemente un sílice espesante obtenido por disolución de silicato sódico con desestabilización por ácido para obtener partículas muy finas. Un ejemplo

comercialmente disponible son las marcas comerciales de silicio ZEODENT® de Huber Engineered Materials (p. ej., ZEODENT® 103, 124, 113 115, 163, 165, 167). En una realización, la composición comprende de 0,5 % a 5 % en peso de la composición de un agente de sílice, preferiblemente de 1 % a 4 %, de forma alternativa de 1,5 % a 3,5 %, de forma alternativa de 2 % a 3 %, de forma alternativa de 2 % a 5 %, de forma alternativa de 1 % a 3 %, de forma alternativa combinaciones de los mismos en peso de la composición.

En una realización, la composición comprende una carboximetilcelulosa ("CMC"). La CMC se prepara a partir de celulosa mediante tratamiento con álcali y ácido monocloroacético o su sal sódica. Diferentes variedades se caracterizan comercialmente por la viscosidad. Un ejemplo comercial disponible es CMC de la marca Aqualon™ de Ashland Special Ingredients (p. ej., Aqualon™ 7H3SF; Aqualon™ 9M3SF, Aqualon™ TM9A; Aqualon™ TM12A). En una realización, la composición contiene de 0,1 % a 3 % de un CMC en peso de la composición, preferiblemente de 0,5 % a 2 %, de forma alternativa de 0,6 % a 1,8 %, de forma alternativa combinaciones de los mismos en peso de la composición.

En otra realización más, los agentes espesantes pueden comprender un polisacárido sulfatado de recubrimiento (p. ej., carragenatos), CMC, y preferiblemente también una sílice espesante con el fin de ahorrar costes al mismo tiempo que se consigue un equilibrio adecuado entre viscosidad y elasticidad. En una realización, la composición comprende un espesante que comprende: (a) 0,01 % a menos de 1,4 %, preferiblemente de 0,1 % a 1,3 %, más preferiblemente de 0,5 % a 1,3 % de un carragenato en peso de la composición dentífrica; y (d) más de 0,4 % en peso a 2 % en peso, preferiblemente de 0,5 % a 1,8 %, más preferiblemente de 0,6 % a 1,8 % de una carboximetilcelulosa (CMC) en peso de la composición dentífrica. En otra realización adicional, el espesante anteriormente mencionado además comprende de 0,5 % a 5 %, preferiblemente 1 % a 4 %, de una sílice espesante en peso de la composición dentífrica.

Exento, o baja cantidad, de humectantes

Las composiciones de la presente memoria pueden estar prácticamente exentas o exentas de humectantes, de forma alternativa contienen niveles bajos de humectantes. El término "humectante", para los propósitos de la presente invención, incluye alcoholes polihídricos comestibles como glicerina, sorbitol, xilitol, butilenglicol, polietilenglicol, y combinaciones de los mismos. En una realización, el humectante se selecciona de sorbitol, glicerina, y combinaciones de los mismos. En otra realización más, el humectante es sorbitol. En una realización, la composición comprende de 0 % a menos de 20 % de humectantes en peso de la composición, preferiblemente de 0 % a 10 %, de forma alternativa de 0 % a 5 %, de forma alternativa de 0 % a 3 %, de forma alternativa de 0 % a 2 %, de forma alternativa de 0 % a 1 %, de forma alternativa menos de 20 %, o menos de 19 %, 18 %, 15 %, 12 %, 8 %, 7 %, 6 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, o menos de 0,5 %; o más de 1 %, o más de 2 %, 5 %, 10 % o 15 %; o combinaciones de los mismos, en peso de la composición. En otra realización adicional, la composición contiene menos de 20 % de sorbitol, en peso de la composición.

En una realización alternativa, las composiciones de la presente invención comprenden un humectante, preferiblemente de 1 % a 15 % en peso de la composición.

Colorante

Las composiciones de la presente memoria pueden incluir un colorante. El dióxido de titanio es un ejemplo de colorante. El dióxido de titanio es un polvo blanco que proporciona opacidad a las composiciones. El dióxido de titanio generalmente puede comprender de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 5 %, en peso de la composición.

Saborizante

Las composiciones de la presente memoria pueden incluir de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 5 %, de forma alternativa de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 4 %, de forma alternativa de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 %, de forma alternativa de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 %, de forma alternativa de 1 % a 1,5 %, de forma alternativa de 0,5 % a 1 %, de forma alternativa, combinaciones de los mismos, de una composición saborizante en peso de la composición. El término composición saborizante se utiliza en el sentido más amplio para incluir ingredientes saborizantes, o estimulantes sensoriales, o agentes de percepción sensorial, o combinaciones de los mismos. Los ingredientes saborizantes pueden incluir los descritos en US-2012/0082630 A1 en su párrafo 39; y los estimulantes sensoriales, o agentes de percepción sensorial pueden incluir los descritos en sus párrafos 40-45, incorporados como referencia en la presente memoria. Se ha excluido de la definición de la composición saborizante a "edulcorante" (tal como se ha descrito anteriormente).

Datos

Métodos analíticos

En la Figura 1 se proporcionan ejemplos de formulación experimental y de control. Estos ejemplos se inoculan con una cepa de *Halomonas* para ensayar la capacidad de cada ejemplo de inhibir el crecimiento microbiano en los puntos temporales de 3 horas, 24 horas, 72 horas, 7 días, y 14 días. La metodología seguida es en general según "Antimicrobial Effectiveness Testing" descrita en la USP/NF<51> y "Efficacy of Antimicrobial Preservation" en la Farmacopea Europea <5.1.3>

Como se ha discutido anteriormente, se elige *Halomonas* debido a su capacidad de crecer con éxito en diversas condiciones de temperatura y pH, con mención específica al pH alcalino. Véase, p. ej., Lee, JC, Jeon, CO, Lim, JM, Lee, SM, Lee, JM, Song, SM, Park, DJ, Li, WJ, Kim, CJ. (2005). *Halomonas taeanensis* sp. nov., a novel moderately halophilic bacterium isolated from a solar saltern in Korea." *Int J Syst Evol Microbiol* 55(Pt 5):2027-32; Romano, I, Giordano, A, Lama, L, Nicolaus, B, Gambacorta, A. (2005) *Halomonas campaniensis* sp. nov., a haloalkaliphilic bacterium isolated from a mineral pool of Campania Region, Italy. *Syst Appl Microbiol* 28(7):610-8; Romano, I., Lama, L., Nicolaus, B., Poli, A., Gambacorta, A. & Giordano, A. (2006). *Halomonas alkaliphila* sp. nov., a novel halotolerant alkaliphilic bacterium isolated from a salt pool in Campania (Italy). *J Gen Appl Microbiol* 52, 339–348; y Wu, G., Wu, X.-Q., Wang, Y.-N., Chi, C.-Q., Tang, Y.-Q., Kida, K., Wu, X.-L. & Luan, Z.-K. (2008). *Halomonas daqingensis* sp. nov., a moderately halophilic bacterium isolated from an oilfield soil. *Int J Syst Evol Microbiol* 58, 2859–2865.

Un breve resumen de la metodología incluye la inoculación a cada ejemplo de entre 1×10^5 y 1×10^6 ufc/g (unidades formadoras de colonias/gramo) de la cepa de *Halomonas*. En intervalos de tiempo seleccionados, cada material de ensayo se agita a 800 rotaciones por minuto con un agitador superior durante 5 minutos para asegurar que sea homogéneo, posteriormente se evalúa la muestra agitada para reducir la reducción logarítmica de bacterias. Se llevan a cabo las diluciones y el plaquedo para recuperar y calcular la concentración estimada de los organismos supervivientes en una escala logarítmica en base 10 ($\log_{10}$). Las estimaciones de reducción de $\log_{10}$ en cada intervalo de tiempo para cada ejemplo (que se proporcionan en la Tabla 1 que sigue) se determinan restando la concentración determinada de la concentración teórica inicial.

La Tabla 1 que sigue resume los ejemplos y las estimaciones de reducción de $\log_{10}$ en cada intervalo de tiempo. Una concentración de reducción de $\log_{10}$ de 4,2 indica la reducción máxima.

Tabla 1:

Fórmula	Conservante (% en peso)	Reducción de $\log_{10}$ 3 h	$\log_{10}$ reducción 24 h	$\log_{10}$ reducción 72 h	$\log_{10}$ reducción 7 días
Ej. 1	BA (0,29)	1,0	2,6	4,2	4,2
Ej. 2	PA (0,11)	0,5	-1,0	-0,3	-0,3
Ej. 3*	BA (0,2); PA (0,08)	0,9	1,8	4,2	4,2
Ej. 4*	BA (0,2); PA (0,04)	0,17	0,8	1,5	1,7
Ej. 5	BA (0,1); PA (0,08)	0,1	-0,7	0,6	-0,3
Ej. 6	BA (0,1); PA (0,04)	-0,1	-1,1	-0,5	-0,3
Ej. 7*	BA (0,29); PA (0,11)	4,2	4,2	4,28	4,2
Ej. 8 Control B	Ninguno (Mentol)	-0,3	0,5	-0,3	-0,3
Ej. 9 Control C	PA (0,08)	-1,0	-1,3	-0,5	1,3
Ej. 10 Control D	BA (0,2)	-0,3	-0,3	-0,2	1,6
Ej. 11 Control A	Ninguno	-0,1	1,2	-0,6	0,7

Los Ejemplos 3, 4 y 7 son formulaciones dentífricas de la presente invención. El Ejemplo 7, que en particular tiene alcohol bencílico (BA) al 0,29 por ciento en peso (% en peso) y parabeno (PA) al 0.11 %, demuestra una reducción máxima en solo 3 horas. Esto contrasta con el Ejemplo 1 que tiene el mismo nivel de BA a 0,29 % en peso (pero no PA) pero que solo logra una reducción máxima a las 72 horas (es decir, unas 24 veces más larga). El Ejemplo 2 tiene el mismo nivel de PA a 0,11 % en peso (pero no BA), pero que no consigue una reducción máxima hasta después de 7 días. Sin embargo, cuando se usa la combinación de BA y PA, la sinergia se demuestra en el Ejemplo 7.

El Ejemplo 3 es una formulación de la invención que consigue una reducción máxima antes de transcurridas 72 horas en comparación con las formulaciones de control. El Ejemplo 3 tiene BA a 0,2 % en peso y PA a 0,08 % en peso. Al comparar el Ejemplo 3 de la invención con los controles, el Ejemplo 10 (control D) tiene la misma cantidad de BA (0,2 % en peso) pero no PA. La reducción máxima no se alcanza ni siquiera después de 7 días. El Ejemplo 9 (control C) tiene el mismo nivel de PA (0,08 % en peso) que el Ejemplo 3 de la invención; sin embargo, la reducción máxima no se alcanza hasta al menos después de 7 días. Sin embargo, tal como demuestra el Ejemplo 3, la sinergia se demuestra mediante la combinación de BA y PA a los niveles indicados, alcanzando una reducción máxima a las 72 horas.

- 5 Aunque quizá no de forma tan dramática, el Ejemplo 4 también demuestra sinergia entre BA y PA logrando una reducción de $1,5 \log_{10}$ en 72 horas. El Ejemplo 4 tiene BA a 0,2 % en peso y PA a 0,04 % en peso. Al comparar el Ejemplo 4 de la invención con los controles, el Ejemplo 10 (control D), con la misma cantidad de BA pero sin PA, no consigue alcanzar una reducción de $\log_{10}$ en las 72 horas comparables. De modo similar, el Ejemplo 9 (control C) que tiene dos veces la cantidad de PA pero no BA, no logra ninguna reducción de $\log_{10}$ en las 72 horas comparables. Sin embargo, tal como demuestra el Ejemplo 4, la sinergia se demuestra mediante la combinación de BA y PA en los niveles indicados, alcanzando una reducción de $1,5 \log_{10}$ en 72 horas, mientras que los controles no pueden.

REIVINDICACIONES

1. Una composición dentífrica que comprende:
 - 5 (a) 45 % a 75 % de agua, en peso de la composición;
 - (b) 25 % a 50 % de un abrasivo que contiene calcio en peso de la composición;
 - (c) más de 0,10 % a 0,30 % de alcohol bencílico, en peso de la composición;
 - 10 (d) 0,01 % a 0,11 % de un parabeno en peso de la composición; en donde el parabeno comprende una combinación de metilparabeno y propilparabeno, en donde existe una relación en peso mayor de metilparabeno a propilparabeno y
 - (e) un pH alcalino.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde el pH alcalino es superior a 8,0.
- 15 3. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde la relación de peso de metilparabeno a propilparabeno es de 5:3 a 15:3, preferiblemente superior a 5:3 a 15:3, más preferiblemente de 6:3 a 15:3, más preferiblemente de 7:3 a 12:3, más preferiblemente de 7:3 a 11:3.
- 20 4. La composición de la reivindicación 3, en donde la composición comprende de 0,005 % a 0,01 %, preferiblemente de 0,01 % a 0,05 %, de forma alternativa de 0,01 % a 0,03 % de propilparabeno en peso de la composición.
- 25 5. La composición de la reivindicación 1, que además comprende 0,0025 % a 2 % de una fuente de ion de fluoruro en peso de la composición.
6. La composición de la reivindicación 1 que además comprende 0,1 % a 12 % de un tensioactivo aniónico en peso de la composición.
- 30 7. La composición de la reivindicación 1, que además comprende 0,01 % a 2 % de mentol en peso de la composición.
8. La composición de la reivindicación 1, en donde el pH alcalino es de 9 a 12.
- 35 9. La composición de la reivindicación 1, que además comprende:
 - (a) 0,01 % a menos de 1,4 %, carragenato, en peso de la composición; y
 - (b) más de 0,4 % a 2 % de carboximetilcelulosa, en peso de la composición;
- 40 10. La composición de la reivindicación 9, que además comprende 0,5 % a 5 % de una sílice espesante, en peso de la composición.
11. La composición de la reivindicación 1 para tratar el esmalte dental que comprende la etapa de cepillado de los dientes con la composición para el cuidado bucal.
- 45 12. La composición de la reivindicación 1, en donde el abrasivo comprende carbonato de calcio.

Figura 1

Componentes: (% peso)	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8 Control B	Ej. 9 Control C	Ej. 10 Control D	Ej. 11 Control A
Agua	59,89	60,07	59,9	59,94	60	60,04	59,78	60,18	60,1	59,98	60,67
Carboximetilcelulosa sódica	0,91	0,91	0,91	0,91	0,91	0,91	0,91	0,91	0,91	0,91	0,91
Carragenato	1,20	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Sílice espesante	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62	2,62
Carbonato de calcio	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32
Laurilsulfato sódico	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1
Carbonato sódico	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Mentol	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49	0
Alcohol bencílico	0,29	0	0,2	0,2	0,1	0,1	0,29	0	0	0,2	0
Metilparabeno	0	0,07	0,05	0,03	0,05	0,03	0,07	0	0,05	0	0
Propilparabeno	0	0,04	0,03	0,01	0,03	0,01	0,04	0	0,03	0	0
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
pH	9,63	9,38	9,46	9,49	9,52	9,68	9,59	9,69	9,57	9,56	9,9