

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 018**

51 Int. Cl.:

|                   |           |
|-------------------|-----------|
| <b>G01N 33/00</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 8/37</b>  | (2006.01) |
| <b>A61K 8/368</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 8/35</b>  | (2006.01) |
| <b>A61K 8/33</b>  | (2006.01) |
| <b>A61K 8/34</b>  | (2006.01) |
| <b>A61K 8/41</b>  | (2006.01) |
| <b>A61K 8/49</b>  | (2006.01) |
| <b>A61Q 11/00</b> | (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2011 E 11713951 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 2553444**

54 Título: **Control del mal olor de toda la boca mediante una combinación de agentes antibacterianos y desodorantes**

30 Prioridad:

**31.01.2011 US 437815 P**  
**01.04.2010 US 319897 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.02.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**RAMJI, NIRANJAN;**  
**SNIDER, ANN GILLIGAN;**  
**WITTE, LINA AURORA;**  
**BECKER, BEVERLY D.;**  
**STATT, BETH HANSELL;**  
**NOLAND, ANDREA L. y**  
**MCKINNEY, KRISTI**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

**ES 2 701 018 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).









6) Agitar todas las muestras para mezclar la base del producto y el caldo de ajo durante un tiempo total de 20 min. A cada tubo con muestras experimentales se añaden 400 µl de la sustancia activa experimental después de 15 min de agitación y se deja la mezcla con la sustancia activa dentro y que reaccione durante 5 min.

7) Después de mezclar, transferir 50 µl de cada muestra de control y muestra experimental a unos tubos purgados con nitrógeno para someterlos a la técnica del espacio de cabeza en una CG.

8) Colocar los tubos de control y de muestra experimental en un automuestreador con espacio de cabeza para su análisis por CG. Cada muestra se equilibra a 32 °C durante 3 min antes de inyectarla en el instrumento de CG.

Parámetros de la CG

|                        |  |
|------------------------|--|
| Columna                | HP-1MS Agilent 19091s-733 Longitud: 30 m DI: 0,25 mm Espesor: 1 µm |
| Temperatura            | 35 °C Mantener 4 min; 90 °C/min a 250 °C Mantener 2 min;           |
| Tiempo de ejecución    | 8,39 min   |
| Flujo                  | 1,6 ml/min   |
| Relación de separación | 5,0:1  |
| Automuestreador        | Agilent HP7694   |

Parámetros del automuestreador

|                            |        |
|----------------------------|--------|
| Referencias de temperatura |        |
| Horno                      | 32 °C  |
| Válvula de muestras        | 115 °C |
| Línea de transferencia     | 120 °C |

|                              |          |
|------------------------------|----------|
| Parámetros temporales        |          |
| Ciclo de CG                  | 16,5 min |
| Equilibrado de tubos         | 3,0 min  |
| Presurización de tubos       | 0,5 min  |
| Llenado en bucle de muestras | 0,5 min  |
| Equilibrado de tubos         | 0,10 min |
| Inyección de muestras        | 1,00 min |
| Agitación                    | Baja     |

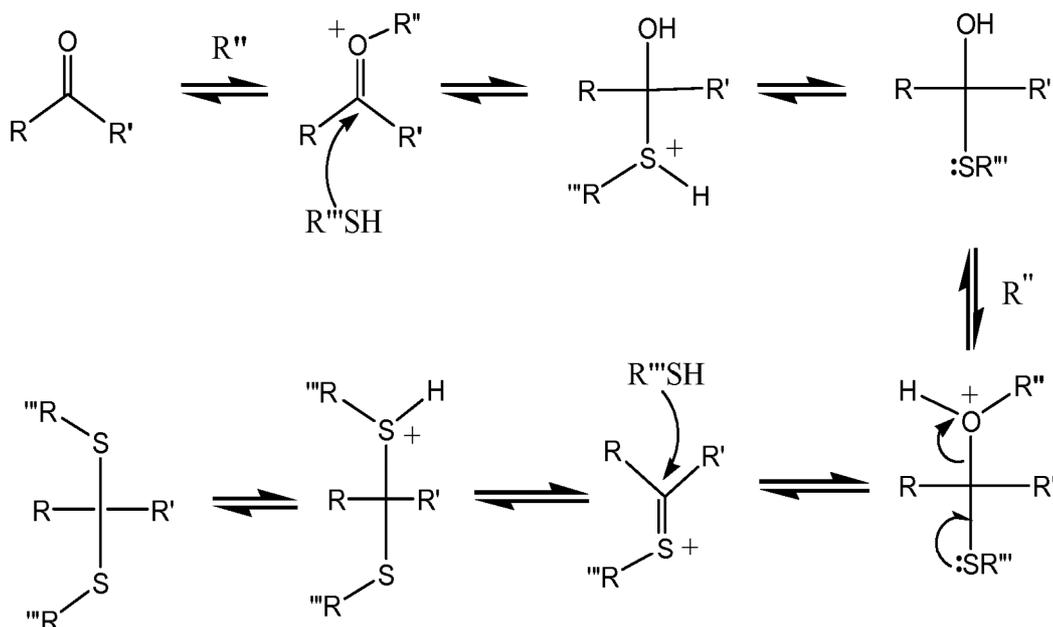
Se obtuvieron las áreas del pico correspondiente para cada uno de los cinco compuestos que componían el caldo con olor a ajo para las muestras de control y con la sustancia activa experimental y se utilizaron junto con los valores umbrales de olor de los compuestos para calcular un Relative Odor Activity Value (valor de actividad odorífera relativa-ROAV, por sus siglas en inglés). Se calcula una OAV relativa para cada componente dividiendo su área del pico por su valor umbral de olor. Los valores umbrales de olor para estos compuestos están indicados en la literatura. (Véase, p. ej., Leffingwell & Associates, "Odor & Flavor Detection Thresholds in Water"; <http://www.lenntech.com/table.htm>). Se calcula una ROAV media para una muestra de control o de sustancia activa experimental a partir de las ROAV de los cinco componentes. La diferencia entre la ROAV media del control y la ROAV media de la muestra de sustancia activa experimental mide la reducción del olor a ajo conseguida por la sustancia activa experimental. Los principios activos experimentales que neutralizan el olor a ajo tendrían una ROAV más baja que el control. Cuanto mayor sea la diferencia, más potente será la actividad neutralizante de olores de la sustancia activa experimental. Los resultados de probar varios compuestos se muestran a continuación como porcentaje de reducción de ROAV. Un valor negativo indica ninguna reducción de la ROAV.

| Principio activo experimental    | Porcentaje de reducción de ROAV |
|----------------------------------|---------------------------------|
| Anisaldehído                     | 20,76                           |
| Cinamaldehído                    | 10,73                           |
| β-Ionona                         | 17,56                           |
| Citral                           | -19,54                          |
| para-metoxicinamaldehído         | -0,49                           |
| Octanal                          | -28,76                          |
| Salicilaldehído                  | -5,87                           |
| Benzaldehído                     | -0,75                           |
| Heliotropina                     | -2,92                           |
| 4-metilbenzaldehído              | 3,67                            |
| Etilvainillina                   | 4,02                            |
| Metilvainillina (veratraldehído) | 4,45                            |
| Hexilcinamaldehído               | -1,19                           |
| Etilo mallo                      | -3,46                           |



|   |       |
|---|-------|
| 4-Propilbenzaldehído                      | 10,03 |
| 4-Butilbenzaldehído                       | 9,35  |
| 4-Etilbenzaldehído                        | 8,90  |
| 4-metilbenzaldehído                       | 3,67  |
| 2,4-dimetilbenzaldehído                   | 6,28  |
| 2,4,5-trimetilbenzaldehído                | 9,87  |
| 4-Fenilbenzaldehído                       | 4,46  |
| 4-Metilbenzaldehído                       | 3,67  |
| 1-(4-Metoxi-fenil)-2-metil-propan-1-ona   | 14,06 |
| 1-(4-Metoxi-fenil)-etanona                | 10,33 |
| 1-(4-Metoxi-fenil)-propan-1-ona           | 10,29 |
| 1-(4-Metoxi-fenil)-butan-1-ona            | 9,66  |
| Bis-(4-metoxi-fenil)-metanona             | 4,24  |
| 1-(4-Metoxi-fenil)-fenil-metanona         | 2,62  |
| Éster metílico del ácido 4-metoxibenzoico | 9,65  |
| Ácido 4-metoxibenzoico                    | 6,58  |

- 5 Se cree que los compuestos carbonilo con potente actividad de desodorización reaccionan con los compuestos de azufre volátiles (CAV) fétidos formando especies que son menos volátiles y, por tanto, menos olorosos. Como se muestra en el siguiente esquema de reacción, los compuestos tiol y, en menor medida, los compuestos de sulfuro pueden reaccionar con el compuesto carbonilo, tal como un aldehído o una cetona, para formar tioacetales o tiocetales, que no son muy volátiles, de este modo dando como resultado una reducción en el olor percibido. Cuanto más fuerte es el ácido de Lewis ( $R''$ ) en este esquema de reacción, más susceptible se hace el carbono carbonilo a un ataque nucleofílico por el tiol ( $R'''SH$ ) y mayor es la conversión del aldehído/la cetona al tioacetal/tiocetal correspondiente.



- 10  $R''=H+$ , ácido de Lewis

- 15 El agente neutralizante de olores puede también comprender un compuesto neutralizante de olores adicional que incluya  $\beta$ -ionona. Estos agentes neutralizantes de olores adicionales pueden utilizarse a un nivel de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,1 % en peso de la composición. Varios de estos compuestos neutralizantes de olores son sustancias químicas saborizantes y pueden añadirse en la composición como parte del sistema saborizante.

- 20 Un segundo componente de las presentes composiciones para la desodorización de toda la boca eficaz es un agente antimicrobiano, en particular un agente antibacteriano para proporcionar eficacia en la destrucción y/o alteración del metabolismo y/o en la supresión de la proliferación de microorganismos que ocasionan infecciones y enfermedades de la cavidad bucal que pueden tratarse tópicamente, tales como placa, caries, gingivitis y enfermedad periodontal. Los agentes antibacterianos eficaces por vía oral son iones metálicos, tales como estannosos, de cinc y cobre; y mezclas de los





















Otros agentes emulsionantes que pueden utilizarse en las composiciones de la presente invención incluyen emulsionantes poliméricos, tales como, por ejemplo, la serie Pemulen® comercializada por B.F. Goodrich, y que son, predominantemente, polímeros de ácido poliacrílico de elevado peso molecular útiles como emulsionantes para sustancias hidrófobas.

5 También puede añadirse dióxido de titanio a la presente composición. El dióxido de titanio es un polvo blanco que proporciona opacidad a las composiciones. El dióxido de titanio de forma general comprende de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 5 % en peso de las composiciones de dentífrico.

10 Otros agentes opcionales que pueden utilizarse en las composiciones de la presente invención incluyen copoliol dimeticonas seleccionadas de alquil y alcoxi copoliol dimeticonas, tales como alquil C12 a C20 copoliol dimeticonas y mezclas de las mismas. Muy preferida es cetil copoliol dimeticona comercializada con el nombre comercial de Abil EM90. La copoliol dimeticona está presente generalmente a un nivel de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 25 %, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 % o de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 1,5 %, en peso. Las copoliol dimeticonas ayudan a proporcionar ventajas positivas de tacto dental.

#### Método de uso

20 La presente invención también se refiere al uso de las composiciones para el control del mal olor en toda la boca y para el control de la actividad bacteriana en la cavidad oral que causa afecciones no deseables, incluidas placa, caries, cálculos, gingivitis, y enfermedad periodontal. Las ventajas de estas composiciones pueden aumentar a lo largo del tiempo cuando la composición se utiliza repetidamente.

25 El método de uso o tratamiento de la presente memoria comprende poner en contacto las superficies del esmalte dental y la mucosa bucal del sujeto con las composiciones para el cuidado bucal según la presente invención. El método puede comprender cepillar con un dentífrico o enjuagar con una suspensión acuosa de dentífrico o colutorio. Otros métodos incluyen poner en contacto el gel, el producto tópico para dentaduras postizas, pulverizador bucal u otra forma con los dientes y la mucosa bucal del sujeto. El sujeto puede ser cualquier persona o animal cuya superficie dental entra en contacto con la composición oral. La palabra animal incluye mascotas domésticas u otros animales domésticos o animales mantenidos en cautividad.

30 Por ejemplo, un método de tratamiento puede incluir que una persona cepille los dientes de un perro con una de las composiciones dentífricas. Otro ejemplo sería enjuagar la boca de un gato con una composición oral durante una cantidad de tiempo suficiente para observar una ventaja. Los productos para el cuidado de mascotas, tales como objetos masticables y juguetes también pueden formularse para que contengan las presentes composiciones orales. La composición puede incorporarse a un material relativamente flexible pero fuerte y duradero, tal como, por ejemplo, cuero crudo, cuerdas hechas de fibras naturales o sintéticas y artículos poliméricos realizados en nylon, poliéster o poliuretano termoplástico. Cuando el animal mastica, lame o roe el producto, los elementos activos incorporados se liberan en la cavidad oral del animal al medio salivar, de forma comparable a un cepillado o aclarado eficaces.

#### **Ejemplos**

35 Los ejemplos siguientes describen y demuestran más detalladamente realizaciones dentro del ámbito de la presente invención. Estos ejemplos se proporcionan solamente con fines ilustrativos y no están concebidos como limitaciones de la presente invención ya que son posibles muchas variaciones de los mismos sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

#### Ejemplo I Composiciones dentífricas

50 La composición dentífrica Ib es según la presente invención, mientras que la Ia y la Ic se muestran como ejemplos comparativos con cantidades de componentes en % en peso. Estas composiciones se preparan utilizando métodos convencionales.

| Componente                           | Ia       | Ib       | Ic       |
|--------------------------------------|----------|----------|----------|
| Agua purificada                      | c.s.     | c.s.     | c.s.     |
| Citrato de cinc dihidratado          | 0,788    | 0,788    | 0,533    |
| Citrato sódico tribásico dihidratado | 0,274    | 0,274    |          |
| Gluconato sódico                     |          |          | 1,06     |
| Fluoruro sódico                      | 0,243    | 0,243    | 0,243    |
| Cloruro estannoso                    | 0,209    | 0,209    | 1,16     |
| Anisaldehído                         | 0,01-0,1 | 0,01-0,1 | 0,01-0,1 |
| β-Ionona                             |          | 0,01-0,1 |          |

## ES 2 701 018 T3

|                                    |       |       |       |
|------------------------------------|-------|-------|-------|
| Sorbitol 70 %                      | 40,5  | 40,5  | 38,0  |
| Sacarina sódica                    | 0,3   | 0,3   | 0,5   |
| Hidroxietilcelulosa                | 0,3   | 0,3   | 0,5   |
| CMC sódica                         | 1,3   | 1,3   | 1,3   |
| Mezcla de carragenato              | 0,7   | 0,7   | 0,7   |
| Dióxido de titanio                 | 0,525 | 0,525 | 0,525 |
| Sílice hidratada amorfa            | 17,0  | 17,0  | 17,0  |
| Alquilsulfato sódico, sol. al 28 % | 5,0   | 5,0   | 5,0   |
| Hidróxido sódico, sol. al 50 %     |       |       | 1,15  |
| Ácido fítico, sol. al 50 %         |       |       | 0,8   |
| Sabor                              | 1,1   | 1,1   | 1,1   |
| Colorante                          |       |       | 0,3   |
|                                    | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

### Ejemplo II Composiciones de colutorio

5 Las composiciones de colutorio (IIb y IIe) según la presente invención elaboradas mediante métodos convencionales se muestran a continuación con las cantidades de los componentes en % en peso. IIa, IIc, IID y IIf se dan como ejemplos comparativos.

| Componente                              | IIa      | IIb      | IIc      | IID      | IIe      | IIf      |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Agua purificada                         | c.s.     | c.s.     | c.s.     | c.s.     | c.s.     | c.s.     |
| Glicerina                               | 6,0      | 6,0      | 6,0      | 6,0      | 6,0      | 6,0      |
| Alcohol                                 | 9,0      | 9,0      | 5,0      | 9,0      | 9,0      | 9,0      |
| Sabor                                   | 0,174    | 0,174    | 0,174    | 0,174    | 0,174    | 0,174    |
| Sacarina sódica                         | 0,06     | 0,06     | 0,06     | 0,06     | 0,05     | 0,06     |
| Anisaldehído                            | 0,01-0,1 | 0,01-0,1 | 0,01-0,1 |          | 0,01-0,1 | 0,01-0,1 |
| 4-isopropibenzaldehído                  |          |          | 0,01-0,1 | 0,01-0,1 |          |          |
| 1-(4-Metoxi-fenil)-2-metil-propan-1-ona |          |          |          | 0,01-0,1 |          |          |
| β-ionona                                |          | 0,01-0,1 |          |          | 0,01-0,1 |          |
| Cloruro de cetilpiridinio               | 0,045    | 0,045    |          | 0,045    |          | 0,045    |
| Lactato de cinc dihidratado             | 0,1      | 0,1      | 0,1      | 0,1      | 0,1      |          |
| Fluoruro de sodio                       |          |          |          |          | 0,63     |          |
| Polisorbato 80                          | 0,12     | 0,12     | 0,120    | 0,12     | 0,12     | 0,12     |
| Poloxámero 407                          | 0,08     | 0,08     | 0,05     | 0,05     | 0,05     | 0,05     |
| Benzoato sódico                         | 0,054    | 0,054    | 0,054    | 0,054    | 0,054    | 0,054    |
| Ácido benzoico                          | 0,005    | 0,005    | 0,005    | 0,005    | 0,005    | 0,005    |
| Total                                   | 100,0    | 100,0    | 100,0    | 100,0    | 100,0    | 100,0    |

### Ejemplo III Kits de demostración

10 En otro aspecto la presente invención proporciona un método y un kit para demostrar y comparar la eficacia de composiciones para el cuidado bucal, tales como colutorios y dentífricos, para controlar los olores de alimentos, tales como ajo y cebolla. Por ejemplo, se preparó un kit para utilizar con los consumidores de la siguiente manera y se usó para demostrar la eficacia de un colutorio según la presente invención para eliminar el olor a ajo y  
 15 cebolla comparado con un enjuague con agua.

• Se preparan muestras de olor modelo para representar malos olores de alimentos, tales como una solución al 30/70 de ajo/cebolla, mezclando juntos zumo de ajo Howard y zumo de cebolla Howard disponibles en el comercio. Como alternativa puede utilizarse un caldo de ajo sintético que comprenda una mezcla de cinco compuestos de azufre (etanotiol, 1-propanotiol, disulfuro de dimetilo, disulfuro de metilalilo y disulfuro de dimetilo) o una mezcla de agua y ajo picado para simular un olor a ajo.  
 20

- 5 • Se preparan unos tubos con muestras del olor modelo llenando los tubos de una solución al 30/70 de ajo/cebolla y los tubos se tapan inmediatamente para evitar la contaminación y la pérdida de odorantes de los compuestos de azufre volátiles (CAV). De forma típica, aproximadamente 0,1 ml de la solución anterior es suficiente para simular un mal olor bucal, tal como el relacionado con el consumo de ajo y/o cebolla. Puede utilizarse una pipeta Eppendorf Repeater Pipette Plus para medir las muestras para llenar los tubos.
- Se preparan tubos de producto de control llenando los tubos con una cantidad de agua estéril (de 5 ml a 30 ml, de forma típica, 10 ml a 15 ml, que representan niveles de uso de colutorio) y los tubos llenos se tapan inmediatamente para sellarlos y evitar la contaminación.
- 10 • Se preparan tubos de producto experimental llenando los tubos con producto de colutorio experimental (la misma cantidad que el control) y los tubos llenos se tapan inmediatamente para sellarlos y evitar la contaminación.
- Se preparan tubos de desecho para vaciar los productos y las muestras de olor utilizados.
- Se etiquetan todos los tubos como corresponda (muestra de olor modelo, producto experimental, producto de control y tubo de desecho) con instrucciones sobre su uso durante la demostración.
- 15 • Se montan los tubos etiquetados en un kit de demostración con instrucciones para realizar la demostración con consumidores o panelistas.

A continuación se describe el protocolo de uso de la demostración.

- 20 • Verter el contenido del tubo de control de agua en un tubo con muestra de olor, tapar el tubo y agitar durante 30 segundos.
- Después de agitar, desechar el contenido del frasco con la muestra de olor + control de agua (“tubo de control”) en un tubo de desechos y volver a tapar el tubo de control vaciado.
- Hacer que el consumidor/panelista destape y huela el tubo de control vaciado.
- 25 • Verter el contenido del tubo de colutorio experimental en un tubo de muestra de olor, tapar el tubo y agitar durante 30 segundos.
- Después de agitar, desechar el contenido del tubo con la muestra de olor + colutorio experimental (“tubo experimental”) en un tubo de desechos y volver a tapar el tubo experimental vaciado.
- Hacer que el consumidor/panelista destape y huela el tubo experimental vaciado.

30 El kit de demostración y el protocolo de demostración se utilizaron en un ensayo ciego entre 75 panelistas a los que se pidió que evaluaran una muestra de control y una muestra experimental. Se presentó primero a cada panelista un tubo de control vaciado para representar el estado de olor bucal/aliento después del consumo de ajo/cebolla, seguido de un tratamiento de enjuague con agua. A continuación se presentó al panelista un tubo experimental vaciado, que representaba el estado de olor bucal/aliento después del consumo de ajo/cebolla  
35 seguido de gárgaras con un colutorio durante 30 segundos y expectoración.

Se pidió a los panelistas que compararan el olor que experimentaron después del tratamiento de la muestra de olor modelo con las muestras de control y experimental. En este ensayo, el 100 % de los panelistas respondió que el colutorio experimental (Ejemplo Ila anterior) reducía notablemente el mal olor a ajo/cebolla, demostrando la  
40 eficacia de la presente composición para reducir los CAV de ajo y cebolla. El análisis del espacio de cabeza para los CAV confirma la evaluación subjetiva.

Las dimensiones y valores descritos en la presente memoria no deben entenderse como estrictamente limitados a los valores numéricos exactos indicados. Sino que, salvo que se indique lo contrario, debe considerarse que cada  
45 dimensión significa tanto el valor indicado como un intervalo funcionalmente equivalente en torno a ese valor. Por ejemplo, una dimensión descrita como “40 mm” se refiere a “aproximadamente 40 mm”.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición para el cuidado bucal que comprende
  - 5 (a) de 0,01 % a 5,0 % en peso de la composición de un agente antibacteriano que comprende una o una mezcla de una fuente de iones estannosos; una fuente de iones de cinc; o una fuente de iones de cobre,
  - (b) de 0,01 % a 0,2 % en peso de un agente desodorante o neutralizante de olores, en donde el
  - 10 agente desodorante o neutralizante de olores comprende 4-metoxibenzaldehído (anisaldehído) y
  - (c) un vehículo oralmente aceptable,
  - en donde el agente desodorante o neutralizante de olores además comprende  $\beta$ -ionona como compuesto neutralizante de olores adicional a un nivel de 0,01 % a 0,1 % en peso de la composición.
- 15 2. Una composición para el cuidado bucal según la reivindicación 1, en donde el agente desodorante o neutralizante de olores está presente en una cantidad de 0,01 % a 0,1 % en peso de la composición.
3. Una composición para el cuidado bucal según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en una forma seleccionada de pasta dental, dentífrico, gel subgingival, colutorio, pulverizador bucal, mousse, espuma o gel blanqueador.
- 20 4. Una composición para el cuidado bucal según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el vehículo oralmente aceptable comprende uno o más materiales seleccionados de una fuente de iones de fluoruro, un agente anticáculos, un agente desensibilizante, una fuente de peróxido, un agente persistente en los dientes, un tensioactivo o un sistema saborizante.
- 25 5. Una composición para el cuidado bucal según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición además comprende copoliol dimeticona seleccionada de copolios de alquil- y alcoxi-dimeticona y mezclas de los mismos.
- 30 6. Una composición para el cuidado bucal según la reivindicación anterior, en donde la copoliol dimeticona está presente a un nivel de 0,01 % a 25 %, preferiblemente de 0,1 % a 5 %, con mayor preferencia de 0,5 % a 1,5 % en peso de la composición.
- 35 7. Composición oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para usar en un método para controlar el mal olor de toda la boca y para usar en un método para controlar la actividad bacteriana en la cavidad oral.