

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 338 866**

51 Int. Cl.:

A61K 8/34 (2006.01)

A61K 8/44 (2006.01)

A61K 8/46 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2001 E 01973340 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **17.10.2012 EP 1324743**

54 Título: **Sistema tensioactivo para aumentar la absorción del agente antibacteriano por el tejido dental**

30 Prioridad:

11.10.2000 US 686639

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

06.03.2013

73 Titular/es:

**COLGATE-PALMOLIVE COMPANY (100.0%)
300 PARK AVENUE
NEW YORK NY 10022-7499, US**

72 Inventor/es:

**LIU, XIAOYAN;
WILLIAMS, MALCOLM y
SUBRAMANYAM, RAVI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 338 866 T5

DESCRIPCIÓN

Sistema tensioactivo para aumentar la absorción del agente antibacteriano por el tejido dental

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una composición oral que contiene un compuesto antibacteriano para la inhibición de la acumulación de la placa bacteriana en el tejido dental y más particularmente a una composición oral que contiene un compuesto antibacteriano y un sistema tensioactivo zwitteriónico que promueve una absorción significativamente mayor del compuesto antibacteriano sobre el tejido dental.

2. La técnica anterior

- 10 La placa dental es un depósito blando que se forma sobre los dientes y está compuesta de una acumulación de bacterias y subproductos bacterianos. La placa se adhiere tenazmente en los puntos de irregularidades o discontinuidades, por ejemplo, sobre superficies de cálculos rugosos, en los bordes de las encías y semejantes. Además de ser fea, la placa está implicada en el desarrollo de gingivitis y otras formas de enfermedad periodontal.
- 15 En la técnica se han sugerido una amplia variedad de agentes antibacterianos para retardar la formación de la placa y las infecciones orales y enfermedades dentales asociadas con la formación de la placa. Por ejemplo, los compuestos tipo hidroxidifenil éter halogenados tales como el triclosán son bien conocidos en la técnica por su actividad antibacteriana y se han usado en composiciones orales para contrarrestar la formación de la placa por acumulación bacteriana en la cavidad oral. La efectividad del agente antibacteriano depende de su suministro a y absorción por los dientes y las áreas de tejido blando de las encías.
- 20 Por lo tanto, hay una necesidad en la técnica de proporcionar medios mediante los cuales pueda promoverse el suministro al y la absorción por el tejido dental de compuestos antibacterianos contenidos en composiciones orales de modo que se aumente la eficacia terapéutica del agente antibacteriano.

Sumario de la invención

- 25 Según esta invención se proporciona una composición oral según la reivindicación 1 que comprende un vehículo oralmente aceptable, una cantidad efectiva antiplaca de un compuesto antibacteriano tipo difenil éter o fenólico halogenado, y una cantidad de un sistema tensioactivo aniónico/zwitteriónico mixto presente en concentraciones en peso específicas en el vehículo efectivo para aumentar el suministro a, y la absorción del compuesto antibacteriano por, las superficies orales para aumentar la eficacia terapéutica del compuesto administrado.

- 30 Como se demostrará después en la presente memoria, la presencia del sistema tensioactivo mixto da lugar a la absorción y biodisponibilidad del agente antibacteriano la cual es inesperadamente mayor que para las composiciones comparables en las que los ingredientes del sistema tensioactivo aniónico/zwitteriónico están fuera del alcance de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

- 35 En la presente memoria, la expresión "composición oral" se usa para designar productos que, en el curso del uso normal, son retenidos en la cavidad oral durante un tiempo suficiente para que entren en contacto con sustancialmente todas las superficies dentales pero que no son ingeridos intencionadamente. Tales productos incluyen, por ejemplo, dentífricos tales como pastas de dientes y geles, enjuagues bucales, gomas de mascar y grageas.

- 40 Es esencial y crítico que la composición oral que contiene el agente antibacteriano de la presente invención contenga un sistema tensioactivo mixto aniónico/zwitteriónico en el que el tensioactivo aniónico es el principal constituyente, estando la concentración en peso en el intervalo de 1,5 a 2,50% en peso, y estando el tensioactivo zwitteriónico presente en la composición oral en una concentración de 0,35 a 0,50% en peso.

- 45 Los compuestos antibacterianos tipo difenil éter halogenado útiles para la preparación de las composiciones para el cuidado oral de la presente invención particularmente deseables por consideraciones de su efectividad antiplaca y seguridad incluyen 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil éter (triclosán) y 2,2'-dihidroxi-5,5'-dibromo-difenil éter.

- 50 Los compuestos fenólicos útiles en la práctica de la presente invención incluyen fenol y sus homólogos, mono y polia1quil halofenoles y halofenoles aromáticos, resorcinol y sus derivados y compuestos bisfenólicos, tales como los compuestos fenólicos que se describen más completamente en el documento U.S. 5.368.844, cuya descripción se incorpora en la presente memoria por referencia. Los compuestos fenólicos preferidos son n-hexil resorcinol y 2,2'-metileno bis(4-cloro-6-bromofenol).

El compuesto antibacteriano difenil éter o fenólico halogenado está presente en la composición oral de la presente invención en una cantidad efectiva antiplaca, típicamente de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 2,0% en peso, y preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1% en peso de la composición oral.

Los tensioactivos aniónicos útiles en la práctica de la presente invención incluyen los monosulfatos de monoglicéridos de ácidos grasos superiores, tales como las sales de sodio de los monoglicéridos monosulfatados de ácido graso de aceite coco hidrogenado; alquilsulfatos superiores, tales como el laurilsulfato de sodio; alquilo superior-aril-sulfonatos, tales como dodecibencensulfonato de sodio lineal; olefinsulfonatos superiores, tales como los olefinsulfonatos de sodio superiores en los que el grupo olefina tiene de 12 a 21 átomos de carbono; alquilo superior-sulfoacetatos de metal alcalino tales como laurilsulfoacetato de sodio; ésteres de ácidos grasos superiores de 1,2-dihidroxiopropano-sulfonatos; las acilamidas alifáticas superiores sustancialmente saturadas de sales de metales alcalinos de ácidos aminocarboxílicos alifáticos inferiores, tales como las que tienen de 12 a 16 átomos de carbono en los radicales acilo grasos; alquilo superior-polialcoxi inferior (de 10 a 100 restos alcoxi) sulfatos de sodio; jabones de sodio y potasio de ácidos grasos superiores de aceite de coco y sebo, y semejantes. En la práctica de la presente invención se prefiere el tensioactivo aniónico laurilsulfato de sodio.

Los tensioactivos zwitteriónicos útiles en la práctica de la presente invención incluyen cocoamido propil betaína.

En la preparación de una composición oral según la práctica de la presente invención, está presente un vehículo oralmente aceptable que incluye una fase acuosa con un humectante. El humectante es preferiblemente glicerina, sorbitol, y/o propilenglicol. El agua está típicamente presente en una cantidad de al menos aproximadamente 10% en peso, generalmente aproximadamente 30 a 60% en peso y la concentración de humectante típicamente totaliza aproximadamente 40-60% en peso de la composición oral. Las composiciones de dentífricos tales como pastas de dientes y geles también contienen típicamente materiales abrasivos que incluyen sílice cristalina, que tiene un tamaño de partícula de hasta aproximadamente 20 micrómetros, tales como Zeodent 115 comercialmente disponible, gel de sílice o sílice coloidal, aluminosilicatos amorfos complejos de metales alcalinos, alúmina hidratada, metafosfato de sodio así como bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, pirofosfato de calcio, fosfato de dicalcio y fosfato de dicalcio dihidrato. Típicamente, el material abrasivo está incluido en composiciones de dentífricos semisólidos o pastosas de la presente invención en una cantidad de aproximadamente 15 a aproximadamente 60% en peso y preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 55%.

En las composiciones orales de la presente invención pueden incorporarse sales de pirofosfato que tienen eficacia antisarro tales como sales de fosfato de di y tetra metal alcalino, tales como $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{K}_2\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ y $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$, polifosfatos de cadena larga tales como hexametáfosfato de sodio y fosfatos cíclicos tales como trimetáfosfato de sodio, preferiblemente en una concentración de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 8,0% en peso y preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0% en peso. En preparaciones orales líquidas, las sales de pirofosfato se incorporan en una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2% en peso.

Los dentífricos preparados según la presente invención contienen típicamente un agente espesante sintético o natural en proporciones de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% en peso, preferiblemente aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2% en peso. Agentes espesantes adecuados incluyen musgo irlandés, i-carragenano, goma de tragacanto, almidón, polivinilpirrolidona, hidroxietilpropil celulosa, hidroxibutil metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa de sodio y sílice coloidal.

La composición oral también puede contener como agente anticaries una fuente de iones fluoruro, o un compuesto que proporcione iones fluoruro, en una cantidad suficiente para suministrar aproximadamente de 25 ppm a 5.000 ppm de iones fluoruro y preferiblemente de 500 a 1500 ppm de iones fluoruro. Entre estos compuestos están las sales inorgánicas de fluoruro, tales como las sales solubles de metales alcalinos, por ejemplo, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluorosilicato de sodio, fluoro-silicato de amonio y monofluorofosfato de sodio, así como fluoruros de estaño, tales como fluoruro estannoso y cloruro estannoso.

En la composición oral también puede incluirse un agente que potencie la actividad antibacteriana. El uso de agentes que potencian la actividad antibacteriana en combinación con agentes antibacterianos tales como triclosán es conocido en la técnica, como por ejemplo en la patente de EE.UU. No. 5.188.821 y en la patente de EE.UU. No. 5.192.531. Preferiblemente, el agente que potencia la actividad antibacteriana es un policarboxilato polímero aniónico que tiene un peso molecular de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 1.000.000, preferiblemente de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 500.000. En general, los policarboxilatos polímeros aniónicos se emplean en la forma de sus ácidos libres o preferiblemente como una sal de metal alcalino parcial o completamente neutralizada soluble en agua, por ejemplo, sales de sodio, potasio o amonio. Los agentes que potencian la actividad antibacteriana preferidos son copolímeros 1:4 a 4:1 de anhídrido o ácido maleico con otro monómero polimerizable etilénicamente insaturado, preferiblemente un copolímero de metil vinil éter/anhídrido maleico que tiene un peso molecular (M.W.) de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 1.000.000, más preferiblemente de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 500.000. Estos copolímeros están, por ejemplo, disponibles con la marca comercial Gantrez, por ejemplo, Gantrez AN 139 (M.W. 500.000), AN 119 (M.W. 250.000); y preferiblemente Gantrez S-97 grado farmacéutico (M.W. 700.000), de GAF Corporation.

El agente que potencia la actividad antibacteriana se incorpora en las composiciones de la presente invención en cantidades en peso de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3%, y preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2%.

5 En la preparación de las composiciones orales de la presente invención también puede emplearse cualquier material aromatizante o edulcorantes. Ejemplos de constituyentes aromatizantes adecuados incluyen aceites aromatizantes, por ejemplo aceite de menta verde, menta, aceite de gaulteria, clavo, artemisa, eucalipto, mejorana, canela, limón, naranja, y salicilato de metilo. Agentes edulcorantes adecuados incluyen sacarosa, lactosa, maltosa, xilitol, ciclamato de sodio, éster de metilo de la aspartil fenil alanina, sacarina y semejantes. Convenientemente, los agentes aromatizantes y edulcorantes pueden comprender cada uno o conjuntamente de aproximadamente 0,1% a 5% o más de la composición oral.

10 En las preparaciones orales de esta invención pueden incorporarse varios otros materiales tales como agentes blanqueantes, que incluyen peróxido de urea, peróxido de calcio, y peróxido de hidrógeno, agentes conservantes, vitaminas tales como vitamina B6, B12, E y K, siliconas, compuestos clorofílicos y sales de potasio para el tratamiento de la hipersensibilidad dental, tales como nitrato de potasio y citrato de potasio. Cuando están presentes, estos agentes se incorporan en las composiciones de la presente invención en cantidades que no afecten adversamente de manera sustancial a las propiedades y las características deseadas.

15 La fabricación de la composición oral de la presente invención se consigue mediante varias de las técnicas estándar para producir tales composiciones. Para fabricar un dentífrico, se prepara un vehículo que contenga glicerol, sorbitol, y propilenglicol, agentes espesantes y un agente antibacteriano tal como triclosán, y se añaden el vehículo y una mezcla de tensioactivos aniónicos y zwitteriónicos, seguido por el mezclado de un agente abrasivo, así como cualquier sal de polifosfato y fluoruro salts, con la premezcla. Finalmente, se mezcla el agente aromatizante y se ajusta el pH entre 6,8 y 7.0.

20 Los siguientes ejemplos son adicionalmente ilustrativos de la presente invención, pero se entiende que la invención no está limitada a los mismos. Todas las cantidades y proporciones referidas en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas son en peso, a menos que se indique otra cosa.

Ejemplo I

25 Se evaluó el efecto de una mezcla de tensioactivos aniónicos y zwitteriónicos, cuando están presentes en una composición oral, sobre la absorción por el tejido dental de un agente antibacteriano tipo difenil éter halogenado, usando discos de hidroxiapatita, la fase mineral del esmalte dental, revestidos con saliva (SCHAP) como un modelo experimental in vitro de los dientes de ser humano. Se ha encontrado que la evaluación in vitro puede correlacionarse con la absorción in vivo de agentes antibacterianos sobre superficies de tejido dental.

30 En esta evaluación in vitro, la hidroxiapatita (HAP) se lava extensamente con agua destilada, que se recoge por filtración a vacío, y se seca durante toda la noche a 37°C. La HAP seca se muele para dar un polvo y se colocan 150 miligramos (mg) del polvo en una cámara de un troquel de pelets de KBr (Barnes Analytical, Stanford, Conn.). El polvo de HAP se comprime durante 6 minutos a 4540 kg en una prensa Carver Laboratory para preparar discos de 13 mm de diámetro que se sinterizan durante 4 horas a 800°C en un horno Thermolyne.

35 La saliva estimulada se clarificó por centrifugación durante 10 minutos a 15.000 x g. Los discos de hidroxiapatita se incubaron en la saliva clarificada durante toda la noche en baño de agua agitado a 37°C para desarrollar una membrana.

40 Para determinar el suministro de triclosán a un disco de hidroxiapatita tratado con saliva (SCHAP) desde un dentífrico que contenía triclosán y 2% en peso de un tensioactivo aniónico (laurilsulfato de sodio), se mezclaron en combinación con el tensioactivo zwitteriónico cocoamido propil betaína de concentraciones variables (0 a 0,6% en peso), los discos SCHAP se trataron con una pasta dentífrica preparada usando ingredientes de las composiciones identificadas en la tabla 1. Las cantidades de pasta dentífrica usadas para entrar en contacto con los discos simulaban las relaciones superficie a volumen in vivo, encontradas en la boca. Las pastas dentífricas fueron una disolución en fase líquida que contenía todos los componentes de un dentífrico excepto el abrasivo. La fase líquida simula, en parte, la condición del cepillado. Después de incubar durante 30 minutos a 37°C, los discos SCHAP se separaron de la pasta dentífrica y se lavaron tres veces con agua.

45 La absorción de triclosán sobre discos SCHAP desde estas composiciones se pone de manifiesto en la tabla II más adelante.

TABLA I	
Ingredientes	% en peso
NaF	0,320
Sacarina Na	0,300
Glicerina	15,00
Carboximetil celulosa	0,400

TABLA I	
Ingredientes	% en peso
Sorbitol-NC-70%	42,42
Colorante	0,034
Gantrez	0,500
NaOH (50%)	0,500
Abrasivo de sílice	23,500
Aromatizante	1,200
Triclosán	0,300
Laurilsulfato de sodio	2,0
Cocoamido propil betaína	0-0,6
Agua	Resto hasta 100%

TABLA II	
Concentración de cocoamido propil betaína, % en peso	Absorción de triclosán (ppm)
0	56,5
0,25	82,3
0,30	97,5
0,35	106,8
0,40	140,6
0,50	105,5

Ejemplo II

Se repitió el procedimiento del ejemplo 1 excepto que se preparó una serie de composiciones dentífricas que contenían triclosán y un sistema tensioactivo aniónico/zwiteriónico que contenía cocoamido propil betaína al 0,4%, en el que la concentración de laurilsulfato de sodio se varió de 0 a 4% en peso. Los ingredientes de esta composición dentífrica se registran en la tabla III más adelante. La absorción de triclosán sobre discos SCHAP desde estas composiciones se registra más adelante en la tabla IV.

5

TABLA III	
Ingredientes	% en peso
NaF	0,320
Sacarina Na	0,300
Glicerina	15,000
Espesante	0,400
Sorbitol-NC-70%	42,42
Colorante	0,034
Triclosán	0,3
Abrasivo de sílice	23,500
Aromatizante	1,200
Lauril sulfato de sodio	0-3,5
Cocoamido propil betaina	0,40
Agua	Resto hasta 100%

TABLA IV	
Concentración de laurilsulfato de sodio, % en peso	Absorción de triclosán (ppm)
0	8,8
1,0	73,6
1,5	86,2
1,75	89,9
2,0	96,5
2,25	97,7
2,50	98,0
3,00	91,9

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición oral que exhibe una absorción acrecentada por el tejido dental de los compuestos antibacterianos contenidos en la misma, composición que comprende en un vehículo oralmente aceptable una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto antibacteriano tipo difenil éter o fenólico halogenado y una mezcla de tensioactivos aniónicos y zwiteriónicos, incorporándose el agente antibacteriano en la composición en una concentración de 0,05 a 2,0% en peso y estando el tensioactivo aniónico presente en la composición en una concentración de 1,5 a 2,5% peso y estando el tensioactivo zwiteriónico presente en la composición en una concentración de 0,35 a 0,50% en peso, en la que el tensioactivo zwiteriónico es una cocoamido propil betaína.
2. La composición según la reivindicación 1, en la que el agente antibacteriano es triclosán.
- 10 3. La composición según la reivindicación 1, en la que el tensioactivo aniónico es laurilsulfato de sodio.
- 15 4. Uso de una composición, que comprende un vehículo oralmente aceptable que contiene una cantidad efectiva terapéutica de un compuesto antibacteriano tipo difenil éter o fenólico halogenado y una mezcla de tensioactivos aniónicos y zwiteriónicos, para la fabricación de una composición oral para el tratamiento y la prevención de la acumulación de la placa bacteriana sobre los dientes, exhibiendo el compuesto antibacteriano una absorción acrecentada en el tejido dental, el agente antibacteriano se incorpora en la composición en una concentración de 0,05 a 2,0% en peso y estando presente el tensioactivo aniónico en la composición en una concentración de 1,5 a 2,5% peso y estando presente el tensioactivo zwiteriónico en la composición en una concentración de 0,35 a 0,50% en peso, en el que el tensioactivo zwiteriónico es una cocoamido propil betaína.
5. El uso según la reivindicación 4, en el que el agente antibacteriano es triclosán.
- 20 6. El uso según la reivindicación 4, en el que el tensioactivo aniónico es laurilsulfato de sodio.