



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 333 809**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/97** (2006.01)

**A61K 8/34** (2006.01)

**A61Q 11/00** (2006.01)

**A61K 36/57** (2006.01)

**A61K 36/185** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05855132 .6**

96 Fecha de presentación : **21.12.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1827363**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54

Título: **Composición de cuidado bucal antibacteriana y antiinflamatoria.**

30

Prioridad: **22.12.2004 US 639330 P**  
**06.10.2005 US 244693**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2010**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.03.2010**

73

Titular/es: **Colgate-Palmolive Company**  
**300 Park Avenue**  
**New York, New York 10022-7499, US**

72

Inventor/es: **Trivedi, Harsh, M.;**  
**Xu, Tao y**  
**Herles, Susan, M.**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 333 809 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

Composición de cuidado bucal antibacteriana y antiinflamatoria.

5 La presente invención se refiere a composiciones para el cuidado de la cavidad bucal.

### Antecedentes de la invención

10 La placa dental es un depósito blando que se forma en la superficie de los dientes. La placa está formada por una acumulación de bacterias y productos secundarios bacterianos. Por lo general, se cree que la placa dental se produce como producto secundario del crecimiento y comprende una densa capa microbiana consistente en una masa de microorganismos incluidos en una matriz de polisacáridos. La placa se adhiere de forma tenaz a la superficie de los dientes, especialmente a lo largo de superficies irregulares y rugosas y, típicamente, se encuentra en el borde de las encías, en fisuras del esmalte y en la superficie de los cálculos dentales acumulados.

15 Gingivitis es la inflamación o infección de las encías y huesos alveolares donde se insertan los dientes. Por lo general, se cree que la gingivitis está causada por bacterias en la boca (especialmente, las bacterias implicadas en la formación de la placa) y las toxinas generadas como productos secundarios de las bacterias. La periodontitis se cree, por lo general, que se produce cuando la placa no eliminada se endurece hasta formar un cálculo (sarro) que afecta a los ligamentos periodontales. Comparada con la gingivitis, la periodontitis constituye un empeoramiento progresivo de la enfermedad. A medida que continúa la acumulación de la placa y los cálculos, las encías inician una retracción de los dientes, formándose espacios entre los dos elementos que, en último término, pueden resultar en la destrucción del hueso y del ligamento periodontal. Estas reacciones conducen a la destrucción de la estructura de soporte, a una infección continuada y, potencialmente, a la subsiguiente pérdida de piezas dentales.

25 En la técnica, se ha sugerido una extensa variedad de agentes antibacterianos para retrasar la formación de la placa y las infecciones bucales asociadas con la formación de placa. Es difícil predecir la eficacia antiplaca de compuestos antibacterianos cuando se les incorpora en una composición para el cuidado bucal junto con otros ingredientes activos. Adicionalmente, muchos agentes antibacterianos interactúan negativamente con uno o múltiples componentes del vehículo utilizado en el cuidado bucal. A pesar de la eficacia de ciertos agentes antibacterianos, existe un continuo interés en el campo del cuidado de la cavidad bucal por compuestos de higiene bucal que mejoren el tratamiento de la formación tanto de la placa como del sarro, así como para reducir la inflamación asociada con la gingivitis y la periodontitis. Sería conveniente disponer de un agente activo eficaz para combatir la placa y las enfermedades de la cavidad bucal, que tenga además efectos antiinflamatorios. Adicionalmente, resultan deseables composiciones bucales que contienen ingredientes activos de origen natural o botánico.

30 El documento US-A-6.500.409 describe composiciones para el cuidado bucal que contienen una combinación de un extracto de *Magnolia officinalis* que contiene honoquiol y magnolol, y un compuesto de difenil-éter halogenado no iónico tal como triclosán.

35 El documento US-A-6.165.447 describe composiciones para el cuidado bucal que contienen una combinación de un extracto de lúpulo que contienen lupulonas y un compuesto de difenil-éter halogenado no iónico tal como triclosán.

### 45 Breve resumen de la invención

La invención ofrece una composición para el cuidado bucal que comprende un ingrediente que incluye un compuesto de un extracto de magnolia, y un compuesto de un extracto de lúpulo. Así mismo, se proporciona el uso de un ingrediente que comprende un compuesto de un extracto de magnolia y un compuesto de un extracto de lúpulo para la fabricación de una composición para el cuidado bucal, dirigida a prevenir la formación de placa sobre una superficie bucal en un mamífero a través de: (a) contacto de la composición para el cuidado bucal con la superficie bucal, y (b) durante un período de múltiples días.

50 Adicionalmente, se ofrece el uso de un ingrediente que comprende un compuesto de un extracto de magnolia y un compuesto de un extracto de lúpulo para la fabricación de la composición para el cuidado bucal, dirigida a mantener la salud bucal en un mamífero mediante el contacto de dicha composición para el cuidado bucal con una superficie de la boca.

### Descripción detallada de la invención

60 De acuerdo con la presente invención, se ofrece una composición antiplaca, anti-gingivitis y antiinflamatoria, que posee una combinación de uno o múltiples compuestos activos aislados de un extracto de magnolia con uno o múltiples compuestos activos aislados de un extracto de lúpulo. Las composiciones bucales de la presente invención inhiben el crecimiento de múltiples bacterias de la boca que intervienen en la formación de la placa y son causantes de enfermedades bucales. Por ejemplo, las composiciones bucales de la presente invención tienen una acción bactericida contra bacterias bucales representativas tales como *S. mutans*, *F. nucleatum*, *V. parvula*, *A. naeslundii* y *P. gingivitis*, según se mide por el ensayo *in vitro* de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM). La composición bucal de la presente invención se puede aplicar a las superficies bucales de la cavidad bucal y estimula la salud bucal general, lo

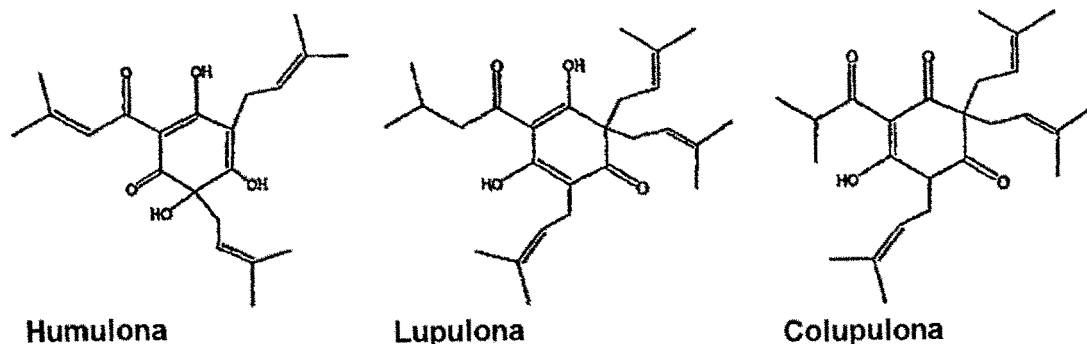
que incluye, por ejemplo, la prevención de la formación de placa, la formación de la caries, la formación de cálculos, la halitosis, la gingivitis y la periodontitis. Por ejemplo, en una realización de la presente invención, cuando una composición para el cuidado bucal comprende un vehículo bucalmente aceptable para el suministro y una cantidad segura y eficaz de la combinación de un extracto de lúpulo y un extracto de magnolia, se ha observado que la actividad antibacteriana es altamente efectiva contra bacterias tanto gram-positivas como gram-negativas.

Los componentes de la composición bucal incluyen extractos de la planta *Humulus lupulus*. Estos extractos incluyen ácidos del lúpulo tales como ácidos alfa, ácidos beta, ácidos isoalfa, ácidos rho-isoalfa, ácidos tetrahidro-isoalfa, y ácidos hexahidro-isoalfa.

Las composiciones de la presente invención comprenden al menos un compuesto activo hallado en un extracto de lúpulo. Tal como se hace referencia en este documento, un "extracto" de lúpulo es un extracto de la flor, zarcillo, bejuco u otra parte de una planta de la familia *Cannabaceae*, en especial de la planta *Humulus lupulus* (en lo sucesivo, "lúpulo"), o un equivalente sintético o semi-sintético de un extracto de este tipo, o un componente activo del mismo. En determinadas realizaciones de la presente invención, el ingrediente activo en la composición bucal comprende uno o múltiples compuestos activos que han sido aislados de un extracto de lúpulo. En otras realizaciones, el ingrediente antibacteriano comprende un extracto de lúpulo que contiene uno o múltiples compuestos activos. En este documento, las expresiones extracto de lúpulo (que incluye el extracto y al menos un compuesto activo), y uno o múltiples compuestos activos de un extracto de lúpulo, se utilizan de manera intercambiable.

De esta forma, de acuerdo con una realización preferida de la presente invención, se extraen ácidos del lúpulo de la planta de lúpulo por medio de cualquiera de una variedad de métodos de extracción adecuados conocidos por el experto en la técnica. Un compuesto activo importante dentro del extracto de lúpulo es el ácido orgánico humulona, al que se denomina también, por lo general, ácido alfa. Los ácidos alfa representan aproximadamente 10 a 15 por ciento en peso del lúpulo seco, y más de 50 por ciento en peso del extracto de lúpulo en dióxido de carbono.

Ejemplos de ácidos alfa que se pueden utilizar en la composición de la invención incluyen humulona, lupulona, y colupulona, cuyas estructuras se muestran a continuación.



En diversas realizaciones, el o los extractos de lúpulo seleccionados comprenden, preferentemente, ácidos beta hidrogenados, incluidas lupulonas y colupulonas, derivados y análogos de los mismos, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

También se incluyen ácidos hexahidro-beta ("HHBA", por sus siglas en inglés) tales como hexahidro-lupulona y hexahidro-colupulona, y sus mezclas. En determinadas realizaciones, los compuestos activos preferidos del extracto de lúpulo pueden ser HHBA hidrogenados.

Las lupulonas hidrogenadas se pueden preparar por cualquiera de los medios conocidos en la técnica, incluidos los métodos descritos por Riedl (*Ber.* 89:1863 (1956) o por Carson (*J. Am. Chem. Soc.* 73:1850 (1951)), o descritos en la Patente de EE.UU. N° 5.082.975.

Adicionalmente, la concentración del extracto de lúpulo en la composición para el cuidado bucal depende de la concentración relativa de los compuestos activos en el extracto y, como tal, se prevé que la cantidad de extracto de lúpulo o compuestos activos presentes puede variar, tal como lo reconocen los expertos en la técnica. Por ejemplo, una mezcla de ácidos beta hidrogenados (HHBA), útiles en la presente invención, comprende lupulonas (a saber, hexahidro-lupulona al 35% en peso y hexahidro-colupulona al 65% en peso). Estas mezclas están disponibles en el comercio, por ejemplo, en Haas Hop Products, Inc. de Washington D.C., EE.UU.

Tal como se entiende en la técnica, la cantidad incluida en la composición debe ser segura y eficaz contra, por ejemplo, el crecimiento microbiano, en el sitio diana del hospedador tratado, sin efectos secundarios indebidos (tales como toxicidad, irritación o respuesta alérgica), y acorde con una relación riesgo/beneficio razonable cuando se utilice según se describe en esta invención. La "cantidad segura y eficaz" específica variará con factores tales como el proble-

ma particular tratado, el estado físico del paciente, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente (si la hubiere), la forma de dosificación específica utilizada, el excipiente usado, la solubilidad del ingrediente activo en el mismo, y el régimen de dosificación deseado para la composición bucal.

5 En diversas realizaciones, el extracto de lúpulo o uno o múltiples de sus compuestos activos se utiliza para preparar composiciones bucales según la presente invención tales como dentífricos, geles y colutorios. La concentración de ingrediente antibacteriano que contiene al menos un compuesto activo derivado de un extracto de lúpulo en la composición para el cuidado bucal depende de la concentración relativa de los compuestos activos en el extracto, o pureza de los compuestos y, como tal, se prevé que la cantidad de extracto de lúpulo o compuestos activos sea variable, tal como lo reconocen los expertos en la técnica. Además, la concentración de los ingredientes activos depende, típicamente, de la forma de la composición bucal. Por ejemplo, los colutorios tienen, típicamente, una concentración relativamente baja de un ingrediente activo, en tanto que los dentífricos, geles o polvos dentífricos tienen una concentración mayor para alcanzar la misma dosificación liberada por la dispersión. Del mismo modo, las composiciones de confitería tienen típicamente una concentración relativamente alta de ingrediente activo, para permitir una dispersión suficiente mientras se disuelven o son masticados.

En ciertas realizaciones, el o los múltiples compuestos activos (que pueden estar incluidos en forma de extracto de lúpulo o derivados de extracto de lúpulo) se incorporan en la composición bucal en una cantidad segura y eficaz, típicamente dentro del intervalo de 0,001 hasta 10% en peso con respecto a la composición bucal total. En otras realizaciones, el o los múltiples compuestos activos, o la totalidad del extracto de lúpulo, se encuentra en una concentración de 0,001 hasta 3%. En otra realización, el o los múltiples ingredientes activos comprenden menos de 1% de la composición bucal y, en determinadas realizaciones, representan entre 0,02 a 1% en peso.

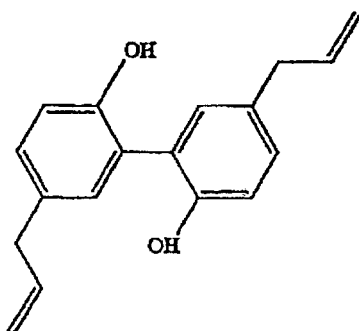
Las composiciones de la presente invención contienen al menos un compuesto activo hallado en el extracto de magnolia. Con esta expresión se entiende, en este documento, que un "extracto" de magnolia es un extracto de la corteza seca de una planta de la familia *Magnoliaceae* tales como *Magnolia officinalis* (en lo sucesivo, "magnolia"), o un equivalente sintético o semi-sintético de un extracto de este tipo, o un componente activo del mismo. En ciertas realizaciones de la presente invención, el ingrediente antibacteriano en la composición activa comprende uno o múltiples compuestos activos que han sido aislados de un extracto de magnolia. En otras realizaciones, el ingrediente antibacteriano comprende un extracto de magnolia. En este documento, las expresiones extracto de magnolia (que incluye el extracto y al menos un compuesto activo) y uno o múltiples compuestos activos de un extracto de magnolia se utilizan de forma intercambiable.

Preferentemente, los extractos de corteza de magnolia (corteza de *Magnolia officinalis*) contienen compuestos activos que incluyen: magnolol, tetrahidro-magnolol y tetrahidro-honoquiol, que han demostrado tener propiedades bactericidas contra las bacterias bucales representativas *S. mutans*, *F. nucleatum*, *V. parvula*, *A. naeslundii*, *P. gingivitis* en el ensayo *in vitro* de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM). Es necesario señalar que cualquier planta de la familia *Magnoliaceae* es apropiada para la presente invención y se puede usar en realizaciones alternativas. Preferentemente, aquéllas en las que el extracto comprende una concentración eficaz a nivel antimicrobiano de un compuesto seleccionado del grupo consistente en magnolol, honoquiol, tetrahidro-magnolol, tetrahidro-honoquiol, y sus mezclas.

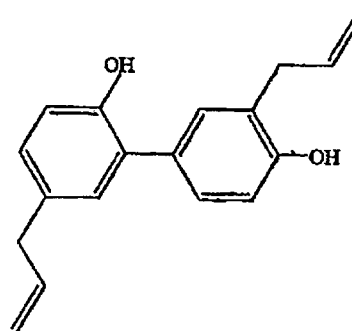
En una realización, el extracto de magnolia se puede obtener a partir de la corteza seca de la planta de magnolia, y se puede preparar por cualquier medio conocido o que haya sido desarrollado en la técnica.

En diversas realizaciones, se prefiere que el extracto de magnolia contenga magnolol, honoquiol, o ambos, cuyas estructuras se muestran a continuación.

Magnolol



Honoquiol



Adicionalmente, los análogos hidrogenados de magnolol y honoquiol, tetrahidro-magnolol y tetrahidro-honoquiol, pueden ser preferibles o estar incluidos en la composición como parte del extracto.

## ES 2 333 809 T3

En diversas realizaciones, el extracto de magnolia de la presente invención puede estar compuesto por 2% a 95% de magnolol. En una realización, el magnolol puede estar presente en el extracto en una proporción de 5 a 50%. En ciertas realizaciones, el magnolol puede estar presente en el extracto en una proporción de 30-50%. En diversas realizaciones de la presente invención, el honoquiol puede estar presente en el extracto en una proporción de 2 a 95%.  
5 En una realización de la presente invención, el honoquiol puede estar presente en el extracto en una proporción de 5 a 50%. En ciertas realizaciones, el honoquiol puede estar presente en el extracto en una proporción de 30-50%.

En diversas realizaciones de la presente invención, la composición para el cuidado bucal comprende una cantidad segura y eficaz de uno o múltiples compuestos activos del extracto de magnolia. Adicionalmente, la concentración del uno o múltiples compuestos activos (o del extracto de magnolia que contiene los compuestos activos) en la composición para el cuidado bucal depende de la concentración relativa de los compuestos activos en el extracto y, como tal, se prevé que la cantidad de extracto de magnolia presente puede ser variable, tal como lo reconocen los expertos en la técnica. En diversas realizaciones de la presente invención, uno o múltiples compuestos activos (o el propio extracto de magnolia) se hallan presentes en la composición para el cuidado bucal en una proporción de 0,001 a 10%. En una  
10 realización, uno o múltiples compuestos activos, o el extracto de magnolia, están presentes en la composición para el cuidado bucal en una proporción de 0,01 a 3%. En otras realizaciones, el o los compuestos activos o el extracto de magnolia se encuentran presentes en una proporción menor que 1%, por ejemplo, el extracto está presente en una concentración de 0,01 hasta 1%. En una realización preferida, el o los múltiples compuestos activos, o el extracto de magnolia, se encuentran presentes en la composición para el cuidado bucal en una concentración de aproximadamente 0,3%.  
20

En diversas realizaciones, la composición es una composición para el cuidado bucal que contiene un ingrediente activo que comprende uno o múltiples compuestos activos de un extracto de magnolia, y uno o múltiples compuestos activos de un extracto de lúpulo. No obstante, en las composiciones para el cuidado bucal se pueden incluir ingredientes activos antibacterianos, antioxidantes y/o antiinflamatorios adicionales. En este caso, los ingredientes activos antibacterianos no deben reaccionar o influir negativamente sobre la eficacia y biodisponibilidad del extracto de magnolia.  
25

Agentes antibacterianos, antiinflamatorios y/o antioxidantes apropiados para ser usados adicionalmente con los extractos de magnolia y lúpulo de la presente invención incluyen todos los conocidos en la técnica, de origen botánico o sintético, vitaminas, agentes semejantes a proteínas ("*proteinoideas*"), péptidos, minerales, sales y/o sustancias biológicas.  
30

Otros extractos naturales que constituyen agentes antimicrobianos conocidos son los que se enumeran en el Diccionario y Manual de Ingredientes Cosméticos, 10ª edición, 2004.  
35

En diversas realizaciones, los agentes adicionales agregados a la composición para el cuidado bucal de la presente invención comprenden 0,0001% a 10%, preferentemente 0,001% a 5%, más preferentemente 0,01% a 3%, dependiendo de la concentración de los compuestos activos y de la forma de la composición bucal.  
40

En ciertas realizaciones, las composiciones bucales de la presente invención comprenden, opcionalmente, uno o múltiples ingredientes activos adicionales. Estos materiales pueden ser de utilidad en la prevención o el tratamiento de un trastorno o afección de los tejidos duros o blandos de la cavidad bucal, en la prevención o el tratamiento de una alteración o afección fisiológica, localizada o sistémica, o para proporcionar un beneficio cosmético. Sustancias activas opcionales para el cuidado bucal de utilidad en esta invención incluyen agentes antibacterianos, agentes antiplaca, agentes antiadherentes, antioxidantes, anticaries, antiinflamatorios, desensibilizadores, blanqueadores, agentes para el control del sarro, sustancias activas periodontales, nutrientes, abrasivos, agentes para refrescar el aliento, agentes para el control del mal olor, desensibilizadores dentales, estimulantes de salivación, y sus combinaciones, tales como las conocidas por el experto en la técnica.  
45

La composición para el cuidado bucal de la presente invención puede comprender diversas sustancias activas para el cuidado bucal, incluidas las descritas anteriormente tales como agentes antibacterianos, agentes antiplaca, antiadherentes (que impiden la adhesión de la placa a una superficie de esmalte), antioxidantes (tales como vitamina E o la coenzima Q10), agentes anticaries, agentes desensibilizadores (tales como citrato de potasio, tartrato de potasio, cloruro de potasio, sulfato de potasio y nitrato de potasio), agentes blanqueadores (tales como peróxido de urea, percarbonato sódico, perborato sódico y polivinilpirrolidona-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>); enzimas compatibles; agentes antiinflamatorios (tales como agente esteroides incluidas flucinolona e hidrocortisona, y agentes no esteroides (AINEs)), agentes para el control del sarro, sustancias activas periodontales, compuestos de clorofila, nutrientes (tales como vitaminas, minerales, aminoácidos, lipotrópicos, aceite de pescado, coenzimas y similares), abrasivos, agentes refrescantes del aliento/que controlan el mal olor (sales como sales de cinc tales como gluconato de cinc, citrato de cinc, cloruro de cinc y  $\alpha$ -ionona), y estimulantes de la salivación (tales como ácidos cítrico, láctico, málico, succínico, ascórbico, adípico, fumárico y tartárico); y otros ingredientes adecuados para el cuidado de la boca, conocidos por los expertos en la técnica.  
50

En diferentes realizaciones, las composiciones bucales de la presente invención comprenden agentes anti-sarro para prevenir o minimizar la formación de cálculos. Uno o múltiples agentes de este tipo pueden estar presentes.  
65

Agentes anti-cálculo apropiados incluyen, sin limitaciones: fosfatos y polifosfatos. Las sales de fosfato y polifosfato se emplean, por lo general, en forma de sus especies catiónicas hidrosolubles, total o parcialmente neutralizadas

## ES 2 333 809 T3

(por ejemplo, sales de potasio, sodio o amonio, y cualquier mezcla de las mismas). De esta forma, sales inorgánicas útiles de fosfato y polifosfato incluyen, a modo de ilustración, cationes monovalentes con fosfatos monobásico, dibásico y tribásico; tripolifosfato y tetrapolifosfato; mono, di, tri y tetrapirofosfatos; y ciclofosfatos (conocidos también en la técnica generalmente como “metafosfatos”). Cationes monovalentes útiles de estas sales de fosfato incluyen, por ejemplo, hidrógeno, metales monovalentes incluidos los metales alcalinos, y amonio.

Así mismo, se pueden utilizar policarboxilatos aniónicos sintéticos en las composiciones dentífricas de la presente invención, como agentes reforzadores de la eficacia de ciertos ingredientes activos, incluidos los agentes activos antibacterianos, anti-sarro o de otro tipo incorporados en la composición bucal. Estos policarboxilatos aniónicos se usan, por lo general, en forma de sus ácidos libres o, preferentemente, como sus sales hidrosolubles de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y, preferentemente, sodio), parcialmente o, más preferentemente, completamente neutralizadas, o sales de amonio. Tal como se ha discutido anteriormente, copolímeros preferidos son de anhídrido o ácido maleico con otro monómero etilénicamente insaturado polimerizable, preferentemente metilviniléter/anhídrido maleico, con un peso molecular (P.M.) aproximado de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 2.500.000, más preferentemente aproximadamente 30.000 a aproximadamente 2.000.000. Ejemplos de estos copolímeros están disponibles en ISP Corporation bajo los nombres comerciales Gantrez, por ejemplo AN 139 (P.M. 1.100.000); AN 119 (P.M. 200.000); S-97 Grado Farmacéutico (P.M. 1.500.000), AM 169 (P.M. 2.000.000), y AN 179 (P.M. 2.400.000); en donde el copolímero preferido es S-97 Grado Farmacéutico (P.M. 1.500.000).

El policarboxilato aniónico se utiliza, en determinadas realizaciones, en cantidades efectivas para lograr el refuerzo deseado de la eficacia de cualquier agente activo antibacteriano, anti-sarro o de otro tipo incorporado a la composición dentífrica. Por lo general, el policarboxilato aniónico se encuentra presente en la composición dentífrica en 0,05% a 5% en peso, preferentemente 0,5% a 2,5% en peso.

Vehículos bucalmente aceptables que se pueden utilizar en esta invención incluyen los componentes habituales de pastas dentífricas, polvos dentífricos, pastas profilácticas, colutorios, pastillas, gomas y similares, y se describen más detalladamente a continuación. La selección de componentes específicos que sirven como vehículos depende de la forma deseada del producto, incluidos dentífricos, enjuagues, geles y productos de confitería.

Tal como reconocerá un experto en la técnica, las composiciones bucales de la presente invención incluyen, opcionalmente, otros materiales tales como, por ejemplo, modificadores de la viscosidad, diluyentes, agentes modificadores de la tensión superficial tales como tensioactivos, emulsionantes y moduladores de espumación, agentes modificadores del pH, abrasivos, humectantes, emolientes e hidratantes, agentes modificadores de la sensación en boca, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes, conservantes y sus combinaciones. Se entiende que mientras que los atributos generales de los materiales de cada una de las categorías anteriores pueden ser diferentes, puede haber algunos atributos comunes y cualquier material determinado puede satisfacer múltiples propósitos dentro de dos o más de las categorías de materiales descritos. Preferentemente, estos materiales portadores se seleccionan en función de su compatibilidad con los ingredientes activos que comprenden un extracto de magnolia y un extracto de lúpulo, así como con otros ingredientes de la composición.

### *Espesantes*

En diversas realizaciones, como es el caso de pastas dentífricas, cremas y geles, la composición bucal contiene un agente espesante o gelificante natural o sintético que, además de los espesantes de sílice, incluyen gomas y coloides naturales y sintéticos. Estos espesantes adecuados incluyen polímeros de origen natural tales como carragenanos, goma xantana, espesantes sintéticos tales como poliglicoles de pesos moleculares diferentes, comercializados bajo el nombre comercial Polyox, y polímeros de celulosa tales como hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Otros espesantes inorgánicos incluyen arcillas naturales y sintéticas tales como arcillas de hectorita, silicato de magnesio y litio (laponita) y silicato de magnesio y aluminio (Veegum). Otros espesantes adecuados son hectorita sintética, una arcilla compleja de silicato de metal alcalino y magnesio, coloidal y sintética disponible, por ejemplo, como Laponite (por ejemplo, CP, SP 2002, D), comercializada por Laporte Industries Limited. El análisis de Laponite D muestra, aproximadamente, 58,00% de SiO<sub>2</sub>, 25,40% de MgO, 3,05% de Na<sub>2</sub>O, 0,98% de Li<sub>2</sub>O y una cierta cantidad de agua y trazas de metales, y tiene una gravedad específica real de 2,53 y una densidad aparente a granel (g/ml con una humedad de 8%) de 1,0. En ciertas realizaciones, el espesante se encuentra presente en la composición dentífrica en cantidades de 0,1 a 10%, preferentemente 0,5 a 5,0%. Otros espesantes apropiados incluyen musgo de Irlanda, goma tragacanto, almidón, polivinilpirrolidona, hidroxietil propilcelulosa, hidroxibutil metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (disponible, por ejemplo, como Natrosol), carboximetilcelulosa sódica y sílice coloidal tal como Syloid finamente triturado (por ejemplo, 244).

En diversas realizaciones, la composición bucal de la presente invención se puede utilizar en un método para fomentar la salud de la cavidad bucal y para tratar la placa y la gingivitis en la superficie bucal de un mamífero. El método comprende preparar una composición para el cuidado bucal que comprende un vehículo bucalmente aceptable y uno o múltiples compuestos activos de un extracto de magnolia y uno o múltiples compuestos activos de un extracto de lúpulo. Seguidamente, se hace entrar en contacto la composición para el cuidado bucal con una o múltiples superficies bucales de la cavidad bucal. En ciertas realizaciones, cuando la composición bucal entra en contacto con una o múltiples superficies bucales de la cavidad bucal, la composición bucal tiene el efecto de reducir la inflamación del tejido bucal.

## ES 2 333 809 T3

De esta forma, en diversas realizaciones de la presente invención, la composición para el cuidado bucal que se prepara es un dentífrico, un producto de confitería o un colutorio. La composición bucal se aplica, preferentemente, a una superficie bucal, preferentemente a diario, al menos una vez al día durante varios días, pero de manera alternativa cada dos o tres días. Más preferentemente, la composición bucal se aplica sobre las superficies bucales de 1 a 3 veces al día, a un pH de 4,5 hasta 10, por lo general de 5,5 hasta 8, preferentemente de alrededor de 6 a 8, durante al menos 2 semanas hasta 8 semanas o más, hasta durante toda la vida.

Las composiciones bucales de la presente invención se pueden preparar mezclando adecuadamente los ingredientes. Por ejemplo, en la preparación de un colutorio, el ingrediente activo antibacteriano, que comprende extractos de magnolia y lúpulo, se dispersa en un aceite saborizante o un alcohol y, a continuación, se agrega a una mezcla de humectantes, tensioactivos y agua. Seguidamente, el producto de enjuague resultante se envasa. Los dentífricos se preparan agregando diversas sales (incluido fluoruro) y edulcorantes (por ejemplo, sacarina) a agua, en donde se mezclan. En otro recipiente, se agregan conjuntamente todos los humectantes, gomas y polímeros. La mezcla acuosa descrita anteriormente se agrega al recipiente que contiene los humectantes, gomas y polímeros. Opcionalmente, los ingredientes combinados se calientan a 60-71°C para dispersar las gomas y polímeros. A continuación, la mezcla calentada se enfría a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla se combina con abrasivos, procediendo a la mezcla a alta velocidad al vacío durante 15 a 20 minutos. El aceite saborizante (y/o el alcohol) y el ingrediente activo se agregan luego a la mezcla, y se mezcla a alta velocidad y al vacío hasta alcanzar una dispersión suficiente. Se agregan el o los tensioactivos y la combinación se mezcla nuevamente para su dispersión.

La composición bucal de esta invención se puede incorporar en productos de confitería y caramelos. Los métodos utilizados para formar productos de confitería (por ejemplo, gomas) o caramelos (por ejemplo, pastillas) son bien conocidos en la técnica; la preparación se puede efectuar agitando los extractos en una base de goma caliente o recubriendo la superficie exterior de una base de goma (por ejemplo, jelutone, látex de caucho, resinas de vinilita, entre otras), deseablemente con plastificantes o suavizantes convencionales, azúcar u otros edulcorantes o carbohidratos tales como glucosa, sorbitol y similares. Si se desea, se pueden incluir otros aditivos convencionales, incluidos humectantes, espesantes, agentes tensioactivos, agua y saborizantes.

Los Ejemplos siguientes ilustran adicionalmente la presente invención, pero se entiende que la invención no está limitada a ellos. Todas las cantidades y proporciones a las que se hace referencia en este documento y en las reivindicaciones anexas son en peso, a menos que se indique lo contrario.

### Ejemplo 1

Se prepara una formulación dentífrica que contiene un ingrediente activo antibacteriano que combina 0,3% de extracto de magnolia, extraído con HFA-13A, y 0,3% de un extracto de lúpulo, extraído por CO<sub>2</sub> supercrítico que contiene una mezcla de HHBAs (hexahidro-lupulona al 35% en peso, hexahidro-colupulona al 65% en peso, y con una pureza de 96%), disponible en John I. Haas, Inc., de Washington, D.C. Se agregaron, adicionalmente, ingredientes activos para el control del sarro, que contienen pirofosfato tetrasódico (TSPP), tripolifosfato sódico (STPP). Así mismo, junto con los ingredientes enumerados en la Tabla 1, se agregó un copolímero de anhídrido maleico y metilviniléter (Gantrez S97 líquido).

Se prepara una composición dentífrica que contiene los ingredientes enumerados de la Tabla 1 por el método siguiente. En agua, se dispersan sacarina sódica, fluoruro sódico, pirofosfato tetrasódico (TSPP), tripolifosfato sódico (STPP) y cualesquier sales adicionales. A la mezcla se añaden, bajo agitación y de forma convencional, los humectantes, por ejemplo, glicerina y sorbitol. La mezcla resultante se agita hasta que se forma una fase de gel homogéneo. A la fase de gel se agrega un pigmento tal como TiO<sub>2</sub>, así como cualquier ácido o base (por ejemplo, NaOH) necesario para ajustar el pH a 6 hasta 7. A continuación, se agregan espesantes orgánicos, carragenano y CMC. Estos ingredientes se mezclan hasta obtener una fase homogénea. La mezcla se transfiere, seguidamente, a una mezcladora de vacío de alta velocidad, en donde se agregan los abrasivos de sílice y el espesante de sílice. Entonces, la mezcla se combina a alta velocidad durante un período de 5 a 30 minutos, bajo un vacío de aproximadamente 20 a 50 mmHg, preferentemente de aproximadamente 30 mmHg. Se pesa el aceite saborizante y se agregan entonces los extractos de lúpulo y magnolia al aceite saborizante. El aceite saborizante y la mezcla de magnolia/lúpulo se añaden a la mezcla. En último lugar, se agregan tensioactivos tales como lauril-sulfato sódico (SLS). El producto resultante es una pasta o gel extruible, homogéneo y semisólido.

# ES 2 333 809 T3

TABLA I

	<b>Ingrediente</b>	<b>% en peso final</b>
5	Extracto de Ácidos de Lúpulo (HHBA)	0,3
	Extracto de Corteza de Magnolia	0,3
	TSP	1,0
	STP	7,0
10	Gantrez S97 – solución líquida	1,0
	Sorbitol	18,69
	Glicerina	12,0
15	Fluoruro sódico	0,243
	Sacarina sódica	0,3
	Hidróxido sódico	1,0
	CMC 2000S	0,8
20	Carragenano (LB 9505)	0,4
	Sylodent 783	11,0
	Sylodent XWA 650	10,0
	Zeodent 165	3,5
25	Lauril-sulfato sódico	1,2
	Mica recubierta con TiO <sub>2</sub>	0,1
	Saborizante (89-332)	1,0
	Solución de Color Azul	0,05
30	Agua	c.s.

La descripción de la invención y los ejemplos que se ofrecen en este documento tienen un carácter puramente ejemplar.

40

45

50

55

60

65

## ES 2 333 809 T3

### REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición para el cuidado bucal que contiene un ingrediente que comprende un compuesto de un extracto de magnolia y un compuesto de un extracto de lúpulo.
2. Una composición bucal según la reivindicación 1, en la que dicho ingrediente activo se encuentra presente en la composición para el cuidado bucal en una cantidad de 0,001 a 10% en peso.
- 10 3. Una composición bucal según la reivindicación 1, en la que el compuesto del extracto de magnolia se encuentra presente en la composición bucal en una concentración de 0,001 a 10% en peso.
4. Una composición bucal según la reivindicación 1, en la que el compuesto del extracto de magnolia se encuentra presente en la composición bucal en una concentración de 0,01 a 3% en peso.
- 15 5. Una composición bucal según la reivindicación 1, en la que el compuesto del extracto de magnolia se encuentra presente en la composición bucal en una concentración menor que 1% en peso.
6. Una composición bucal según la reivindicación 1, en la que el compuesto del extracto de lúpulo se encuentra presente en la composición bucal en una concentración de 0,001 a 10% en peso.
- 20 7. Una composición bucal según la reivindicación 1, en la que el compuesto del extracto de lúpulo se encuentra presente en la composición bucal en una concentración de 0,001 a 3% en peso.
- 25 8. Una composición bucal según la reivindicación 1, en la que el compuesto del extracto de lúpulo se encuentra presente en la composición bucal en una concentración menor que 1% en peso.
9. Una composición bucal según la reivindicación 1, en la que el compuesto del extracto de magnolia se selecciona del grupo consistente en: magnolol, honoquiol, tetrahidro-magnolol y tetrahidro-honoquiol.
- 30 10. Una composición bucal según la reivindicación 1, en la que la composición bucal comprende magnolol en una cantidad de 2% en peso a 95% en peso.
11. Una composición bucal según la reivindicación 1, en la que la composición bucal comprende honoquiol en una cantidad de 2% en peso a 95% en peso.
- 35 12. Una composición bucal según la reivindicación 1, en la que el compuesto del extracto de lúpulo se selecciona del grupo consistente en: lupulona, colupulona, hexahidro-lupulona y hexahidro-colupulona.
- 40 13. Una composición bucal según la reivindicación 1, en la que la composición bucal comprende hexahidro-lupulona en una cantidad de 10% en peso a 50% en peso.
14. Una composición bucal según la reivindicación 1, en la que la composición bucal comprende hexahidro-colupulona en una cantidad de 50% en peso a 80% en peso.
- 45 15. Una composición bucal según la reivindicación 1, en la que la composición comprende, adicionalmente, un ingrediente seleccionado del grupo consistente en: agentes antiadhesivos, agentes antioxidantes, agentes anticaries, agentes desensibilizadores, agentes blanqueadores, agentes de control del sarro, agentes activos periodontales, abrasivos, agentes refrescantes del aliento, agentes de control del mal olor, desensibilizadores dentales, estimulantes de la salivación, modificadores de viscosidad, diluyentes, agentes tensioactivos, agentes modificadores del pH, humectantes, agentes de sensación en boca, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes, conservantes, vitaminas, enzimas compatibles, compuestos de clorofila, y sus combinaciones.
- 50 16. Una composición para el cuidado bucal según la reivindicación 1, en la que la composición para el cuidado bucal se encuentra en una forma seleccionada del grupo consistente en: colutorio, polvo, confite, producto para animales, pasta y gel.
- 55 17. Uso de un ingrediente que comprende un compuesto de un extracto de magnolia y un compuesto de un extracto de lúpulo, para la fabricación de una composición para el cuidado bucal destinada a prevenir la formación de placa sobre una superficie bucal de un mamífero, por medio de:
- 60 (a) poner en contacto la composición para el cuidado bucal con la superficie bucal; y
- (b) repetir la etapa (a) durante un período de una pluralidad de días.
- 65 18. Uso de un ingrediente que comprende un compuesto de un extracto de magnolia y un compuesto de un extracto de lúpulo, para la fabricación de una composición para el cuidado bucal, destinada a mantener la salud bucal en un mamífero, haciendo contactar dicha composición para el cuidado bucal con una superficie bucal.

## ES 2 333 809 T3

19. Uso, según la reivindicación 18, en el que dicho contacto con la citada superficie bucal reduce la inflamación del tejido bucal.

5 20. Uso, según la reivindicación 18, en el que dicho contacto reduce uno o múltiples trastornos seleccionados del grupo consistente en: formación de placa, formación de caries, formación de cálculos, halitosis, gingivitis y periodon-

10 21. Uso, según la reivindicación 18, en el que dicho contacto se repite al menos una vez al día durante múltiples días.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65