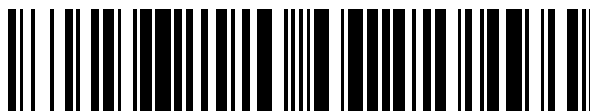


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 462 925**

51 Int. Cl.:

A61K 8/42 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)
A23G 4/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01)
A61K 8/11 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2007 E 07110065 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 1886662**

54 Título: **Compuestos con efecto antimicrobiano para el tratamiento de fetidez oral**

30 Prioridad:

08.09.2006 US 842999 P
14.06.2006 WO PCT/EP2006/063175

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.05.2014

73 Titular/es:

SYMRISE AG (100.0%)
MUHLENFELDSTRASSE 1
37603 HOLZMINDEN, DE

72 Inventor/es:

RABENHORST, JÜRGEN;
MACHINEK, ARNOLD;
SCHMAUS, GERHARD;
HERRMANN, MARTINA;
VIELHABER, GABRIELE y
PILLAI, RAVIKUMAR

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

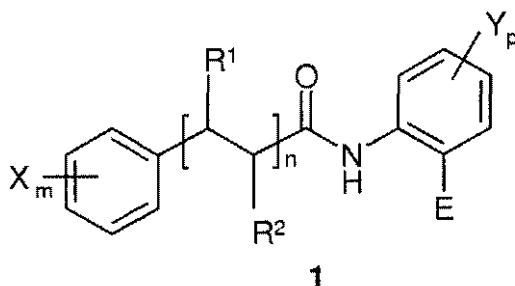
ES 2 462 925 T3

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

Compuestos con efecto antimicrobiano para el tratamiento de fetidez oral

La invención se refiere, principalmente, a determinados usos de un compuesto de fórmula 1 o de mezclas de dos o más compuestos diferentes de fórmula 1, en particular para la preparación de un agente con efecto antimicrobiano y un agente contra fetidez oral así como a procedimientos correspondientes. Además, la invención se refiere a determinados productos para la higiene bucal, que comprenden o que están compuestos de un compuesto de fórmula 1 o de una mezcla de dos o varios compuestos diferentes de fórmula 1



aplicándose para el compuesto de fórmula 1 o cada compuesto de fórmula 1 en la mezcla:

$m = 0, 1, 2 \text{ o } 3,$

$p = 0, 1 \text{ o } 2,$

$n = 0, 1 \text{ o } 2,$ preferentemente significa $n = 0 \text{ o } 1,$

significando con $n = 1 \text{ o } 2$ respectivamente por pares R^1 y R^2 respectivamente H o, conjuntamente, otro enlace químico; (tal como, por ejemplo, en derivados de ácido cinámico),

significando con $m = 1, 2 \text{ o } 3$ cada X, independientemente de los demás, OH, Oalquilo u Oacilo,

significando con $p = 1 \text{ o } 2$ cada Y, independientemente de los demás, OH, Oalquilo u Oacilo,

significando $E = H$ o un resto $-COOR^3$,

$R^3 = H$ o alquilo (en particular CH_3 , cadenas de alquilo lineales o ramificadas con 2 a 30 átomos de C), refiriéndose $R^3 = H$ también a las correspondientes sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables.

El documento WO 2004/047833 desvela que determinadas amidas de ácido antranílico (de una fórmula 1) inhiben una liberación inducida por sustancia P de histaminas de mastocitos y, por tanto, son adecuadas como agentes cosméticos y farmacéuticos para mitigar el prurito. Algunos de los compuestos indicados en el documento WO 2004/047833 de fórmula 1 son particularmente preferidos también para el uso en el marco de la presente invención.

La presente invención está relacionada asimismo con la solicitud de patente propia PCT/EP 2006/063175, cuyo contenido está incorporado por referencia en su totalidad como parte de la presente solicitud. El documento PCT/EP 2006/063175 se refiere a mezclas que comprenden amidas de ácido antranílico de fórmula 1 y principios activos refrescantes como agentes cosméticos y farmacéuticos para mitigar el prurito.

La mucosa humana sana de la zona faringooral así como la sustancia dura del diente están colonizadas por múltiples microorganismos no patógenos. Esta denominada microflora de la cavidad bucal no solamente es inocua, representa una protección importante para la defensa frente a gérmenes oportunistas o patógenos.

Un problema fundamental de la higiene bucal es el mal aliento, conocido también como fetidez oral, foetor ex oris o halitosis. Este olor se forma por microorganismos debido a la descomposición de restos de alimentos y células muertas de la mucosa. La colonización con bacterias gram positivas y gram negativas, micobiontes y/o protozoos causa la fetidez oral. Como causantes se mencionan en la bibliografía, sobre todo, bacterias gram negativas anaerobias (por ejemplo, Bad Breath - A multidisciplinary Approach. Eds: D. van Steenberghe, M. Rosenberg, Leuven University Press, Leuven 1996; 111-121).

Ya que los contactos sociales frecuentemente se ven perjudicados por la fetidez oral, existe un gran interés de los afectados en solucionar o prevenir la misma.

Los gérmenes gram negativos proceden, por ejemplo, de los géneros *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Treponema* y *Veillonella*.

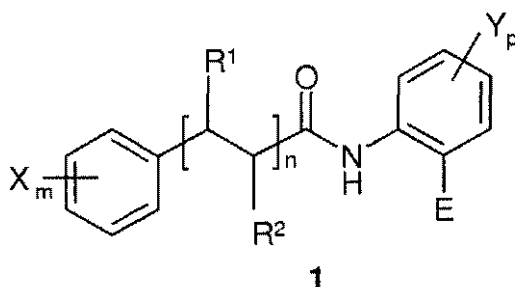
Son bacterias gram positivas, por ejemplo, representantes de los géneros *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Stomatococcus* y *Streptococcus*.

A los representantes de los micobiontes pertenecen, por ejemplo, levaduras (*Protoascomycetes*) y mohos (*Plectomycetes*).

- 5 A los gérmenes patógenos y facultativamente patógenos pertenecen, por ejemplo, del grupo de las levaduras especies de *Candida* (por ejemplo, *Candida albicans*).

El objetivo de la presente invención consistía en facilitar compuestos y agentes eficaces contra la fetidez oral o contra los microorganismos que intervienen en su formación.

- 10 La invención se refiere, principalmente, al uso de un compuesto de fórmula 1 o a una mezcla de dos o más compuestos diferentes de fórmula 1



aplicándose para el compuesto de fórmula 1 o cada compuesto de fórmula 1 en la mezcla:

$m = 0, 1, 2 \text{ o } 3$,

$p = 0, 1 \text{ o } 2$,

- 15 $n = 0, 1 \text{ o } 2$,

significando con $n = 1 \text{ o } 2$ respectivamente por pares R^1 y R^2 respectivamente H o, conjuntamente, otro enlace químico,

significando con $m = 1, 2 \text{ o } 3$ cada X, independientemente de los demás, OH, Oalquilo u Oacilo,

significando con $p = 1 \text{ o } 2$ cada Y, independientemente de los demás, OH, Oalquilo u Oacilo,

- 20 significando $E = H$ o un resto $-COOR^3$,

$R^3 = H$ o alquilo, refiriéndose $R^3 = H$ también a las correspondientes sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables,

para la preparación de un agente con efecto antibacteriano, siendo el agente un agente (i) para inhibir y/o evitar el crecimiento y/o para destruir organismos causantes de fetidez oral y/o (ii) para combatir o evitar la fetidez oral.

- 25 Un compuesto de fórmula 1, a este respecto, puede estar presente en forma de un isómero o mezcla de isómeros discrecional, es decir, por ejemplo para $n = 1$ y $R^1, R^2 =$ otro enlace químico, como isómero *cis* o *trans*.

Para X o Y = Oacilo se aplica preferentemente: acilo = $CO-R$ con $R = -CH_3$, resto alquilo lineal o ramificado con 2-30 átomos de C.

- 30 Las configuraciones ventajosas del o de uno de los compuestos de fórmula 1 están representadas en las reivindicaciones dependientes.

Por consiguiente, se prefieren compuestos de fórmula 1 para las que se aplica:

$n = 1 \text{ o } 2$ y la suma $p + m > 0$

y/o $p + m > 0$ y al menos una vez X o Y está seleccionado del grupo que está compuesto de OH y Oacilo,

más preferentemente compuestos de fórmula 1 para los que se aplica:

- 35 $n=1$,

$p+m \geq 2$,

a condición de que X e Y estén seleccionados, conjuntamente, al menos dos veces del grupo que está compuesto de OH y Oacilo.

Además se prefieren compuestos de fórmula 1 para la que se aplica:

n=1,

5 m = 1, 2 o 3,

a condición de que X esté seleccionado al menos una vez del grupo que está compuesto de OH u Oacilo y/o

p = 1 o 2,

a condición de que Y esté seleccionado al menos una vez del grupo que está compuesto de OH u Oacilo.

10 Además, se prefieren compuestos de fórmula 1 para la que se aplica:

n=1

y

R¹ y R² significan respectivamente H o, conjuntamente, otro enlace químico.

Para otras configuraciones preferidas de los compuestos de fórmula 1 se aplica:

15 n = 0,

más preferentemente:

n = 0 y

m + p > 2, a condición de que al menos dos de los sustituyentes X e Y estén seleccionados del grupo que está compuesto de OH y Oacilo.

20 Asimismo se prefieren compuestos de fórmula 1 para la que se aplica:

n=0,

n = 1,

p = 0,

X = OH y

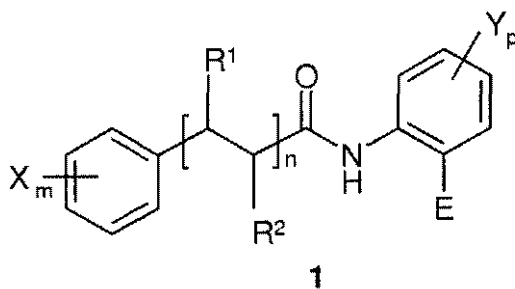
25 E = H.

Asimismo se prefieren compuestos de fórmula 1 para la que se aplica:

R³ = CH₃ o alquilo lineal o ramificado con 2 a 30 átomos de C.

En el presente documento se describe un procedimiento para inhibir y/o evitar el crecimiento y/o para destruir microorganismos causantes de fetidez oral con la siguiente etapa:

30 - puesta en contacto de microorganismos causantes de fetidez oral con una cantidad con efecto antimicrobiano frente a estos microorganismos de un compuesto de fórmula 1 o una mezcla de dos o varios compuestos de fórmula 1



aplicándose para el compuesto de fórmula 1 o cada compuesto de fórmula 1 en la mezcla:

$m = 0, 1, 2$ o 3 ,

$p = 0, 1$ o 2 ,

$n = 0, 1$ o 2 ,

5 significando con $n = 1$ o 2 respectivamente por pares R^1 y R^2 respectivamente H o, conjuntamente, otro enlace químico,

significando con $m = 1, 2$ o 3 cada X, independientemente de los demás, OH, Oalquilo u Oacilo,

significando con $p = 1$ o 2 cada Y, independientemente de los demás, OH, Oalquilo u Oacilo,

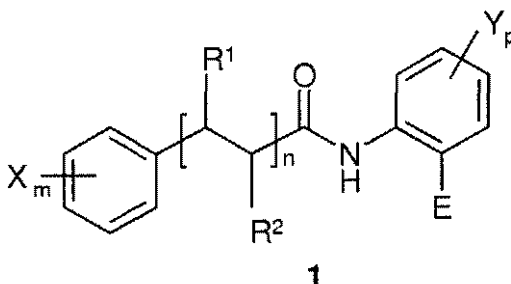
significando $E = H$ o un resto $-COOR^3$,

10 $R^3 = H$ o alquilo, refiriéndose $R^3 = H$ también a las correspondientes sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables.

También en este caso se pueden emplear las configuraciones ventajosas del o de uno de los compuestos de fórmula 1, tal como se ha representado anteriormente.

15 Además, en el presente documento se describe un procedimiento para combatir y/o prevenir la fetidez oral con la siguiente etapa:

- inclusión de una cantidad con efecto antimicrobiano frente a microorganismos causantes de fetidez oral de un compuesto de fórmula 1 o de una mezcla que comprende dos o varios compuestos de fórmula 1



20 en la cavidad bucal y/o en la faringe, aplicándose para el compuesto de fórmula 1 o cada compuesto de fórmula 1 en la mezcla:

$m = 0, 1, 2$ o 3 ,

$p = 0, 1$ o 2 ,

$n = 0, 1$ o 2 , significando con $n = 1$ o 2 respectivamente por pares R^1 y R^2 respectivamente H o, conjuntamente, otro enlace químico,

25 significando con $m = 1, 2$ o 3 cada X, independientemente de los demás, OH, Oalquilo u Oacilo,

significando con $p = 1$ o 2 cada Y, independientemente de los demás, OH, Oalquilo u Oacilo,

significando $E = H$ o un resto $-COOR^3$,

$R^3 = H$ o alquilo, refiriéndose $R^3 = H$ también a las correspondientes sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables.

30 También en este caso se pueden emplear las configuraciones ventajosas del o de uno de los compuestos de fórmula 1, tal como se ha representado anteriormente.

La invención se refiere también a determinados productos que están destinados a ser introducidos en la cavidad bucal humana, permanecer allí un cierto tiempo y, a continuación, ser deglutidos, es decir, consumidos (por ejemplo, alimentos) o volver a ser retirados de la cavidad bucal (por ejemplo, chicles), comprendiendo el producto un compuesto de fórmula 1 o una mezcla de dos o varios compuestos de fórmula 1 en una cantidad suficiente para combatir y/o evitar la fetidez oral. A esto pertenecen también todas las sustancias o artículos que están destinados a ser recibidos por el ser humano en estado procesado, parcialmente procesado o no procesado.

También en este caso se pueden emplear, de acuerdo con la invención, las configuraciones ventajosas del o de uno de los compuestos de fórmula 1, tal como se ha representado anteriormente.

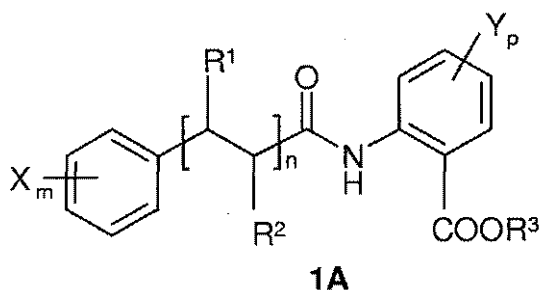
Otro objeto de la presente invención son determinados productos para la higiene bucal (preparaciones para la higiene bucal), que comprenden o que están compuestos de uno o varios compuestos de fórmula 1 a emplear de acuerdo con la invención en una cantidad suficiente para combatir y/o evitar la fetidez oral.

También en este caso se pueden emplear, de acuerdo con la invención, las configuraciones ventajosas del o de uno de los compuestos de fórmula 1, tal como se ha representado anteriormente.

Por productos para la higiene bucal se entiende en la presente invención las formulaciones habituales para el experto para la limpieza y el cuidado de la cavidad bucal y de la faringe así como para refrescar el aliento. Los productos para la higiene bucal de acuerdo con la invención se seleccionan del grupo compuesto de cremas dentífricas, pastas dentífricas, geles dentífricos, pastillas para chupar, comprimidos para chupar, caramelos, chicles, caramelos blandos y chicles para el cuidado dental.

Otro objeto de la presente invención se refiere a colutorio que comprende una mezcla de acuerdo con la invención que comprende o que está compuesta de:

(a) uno o varios compuestos de fórmula 1 A,



aplicándose para el compuesto o cada compuesto de fórmula 1A:

$m = 0, 1, 2 \text{ o } 3$,

$p = 0, 1 \text{ o } 2$,

$n = 0, 1 \text{ o } 2$,

significando con $n = 1 \text{ o } 2$ respectivamente por pares R^1 y R^2 respectivamente H o, conjuntamente, otro enlace químico;

significando con $m = 1, 2 \text{ o } 3$ cada X, independientemente de los demás, OH, Oalquilo u Oacilo,

significando con $p = 1 \text{ o } 2$ cada Y, independientemente de los demás, OH, Oalquilo u Oacilo,

$R^3 = \text{H o alquilo}$, refiriéndose $R^3 = \text{H}$ también a las correspondientes sales y los solvatos cosmética o farmacéuticamente aceptables

y

(b) uno o varios principios activos refrescantes,

estando contenido el o uno de los compuestos de fórmula 1 A en una cantidad suficiente para combatir y/o evitar la fetidez oral y encontrándose el valor de pH en un intervalo de 6,5 - 8,0.

Los compuestos de fórmula 1 A y, en particular, también las mezclas que contienen (a) uno o varios compuestos de fórmula 1A y (b) uno o varios principios activos refrescantes presentan, adicionalmente, un efecto antipruriginoso y/o reductor de enrojecimientos de la piel, causándose por la mezcla de (a) y (b) un refuerzo sinérgico de este efecto, de tal manera que incluso reducidas concentraciones de uso del compuesto o los compuestos de fórmula 1A y del otro compuesto son suficientes para causar un buen efecto antipruriginoso o reductor de enrojecimientos.

Para el uso del compuesto o los compuestos de fórmula 1A en la mezcla de acuerdo con la invención se prefieren en particular compuestos de fórmula 1A para la que se aplica:

$n = 1 \text{ o } 2$ y la suma $p + m > 0$

y/o

$p + m > 0$ y al menos una vez X o Y está seleccionado del grupo que está compuesto de OH y Oacilo.

Se prefiere en particular el empleo de un compuesto de fórmula 1A para la que se aplica:

$$n=1,$$

$$p + m \geq 2$$

- 5 a condición de que X e Y estén seleccionados, conjuntamente, al menos dos veces del grupo que está compuesto de OH y Oacilo.

Asimismo se prefiere el uso de un compuesto de fórmula 1 A para la que se aplica:

$$n=1,$$

aplicándose además:

- 10 $m = 1, 2 \text{ o } 3,$

a condición de que X esté seleccionado al menos una vez del grupo que está compuesto de OH u Oacilo y/o

$$p = 1 \text{ o } 2,$$

a condición de que Y esté seleccionado al menos una vez del grupo que está compuesto de OH y Oacilo.

- 15 En caso de que n posea el valor 1, R^1 y R^2 significan con preferencia respectivamente H, R^1 y R^2 pueden significar sin embargo también, conjuntamente, otro enlace químico.

Las anteriores explicaciones se refieren, en esencia, a compuestos de fórmula 1 con $n = 1$.

Pero también se prefiere con frecuencia el empleo de compuestos de fórmula 1 con $n = 0$.

Preferentemente entonces se aplica:

$$m + p \geq 2,$$

- 20 a condición de que al menos dos de los sustituyentes X e Y estén seleccionados del grupo que está compuesto de OH y Oacilo.

En los compuestos representados como particularmente preferidos, indicados por la imagen de su fórmula, se aplica respectivamente $R^3 = H$.

- 25 En lugar de estos compuestos preferidos se pueden emplear con preferencia, respectivamente, también los correspondientes compuestos para los que se aplica: $R^3 = CH_3$ o alquilo lineal o ramificado con 2 a 30 átomos de C.

- 30 A continuación se enumeran principios activos refrescantes individuales preferidos para el uso en el marco de la presente invención. El experto puede complementar la siguiente lista con múltiples principios activos refrescantes adicionales; los principios activos refrescantes enumerados se pueden emplear también en combinación entre sí: l-mentol, d-mentol, mentol racémico, glicerolacetal de mentona (nombre comercial: Frescolat[®]MGA), lactato de mentilo nombre comercial: Frescolat[®]ML, preferentemente se trata, en el caso de lactato de mentilo, de lactato de l-mentilo, en particular de l-lactato de l-mentilo), amidas de ácido mentil-3-carboxílico sustituidas (por ejemplo, N-etilamida de ácido mentil-3-carboxílico, 2-isopropil-N-2,3-trimetilbutanamida, amidas de ácido ciclohexanocarboxílico sustituidas, 3-mentoxipropan-1,2-diol, carbonato de 2-hidroxietilmentilo, carbonato de 2-hidroxipropilmentilo, éster de N-acetilglicilmentilo, isopulegol, éster de ácido mentilhidroxicarboxílico (por ejemplo, 3-hidroxibutirato de mentilo),
- 35 succinato de monomentilo, 2-mercaptociclodecanona, carboxilato de mentil-2-pirrolidin-5-ona, 2,3-dihidroxi-p-mentano, glicerolcetal de 3,3,5-trimetilciclohexanona, 3,6-di- y trixaalcanoatos de 3-mentilo, metoxiacetato de 3-mentilo, icilina.

- 40 A causa de su efecto sinérgico particular son principios activos refrescantes preferidos: l-mentol, d-mentol, mentol racémico, glicerolacetal de mentona (nombre comercial: Frescolat[®]MGA), lactato de mentilo (preferentemente lactato de l-mentilo, en particular l-lactato de l-mentilo, nombre comercial Frescolat[®]ML), amidas de ácido mentil-3-carboxílico sustituidas (por ejemplo, N-etilamida de ácido mentil-3-carboxílico, 2-isopropil-N-2,3-trimetilbutanamida, amidas de ácido ciclohexanocarboxílico sustituidas, 3-mentoxipropan-1,2-diol, carbonato de 2-hidroxietilmentilo, carbonato de 2-hidroxipropilmentilo, isopulegol.

- 45 Son principios activos refrescantes particularmente preferidos: l-mentol, mentol racémico, glicerolacetal de mentona (nombre comercial: Frescolat[®]MGA), lactato de mentilo (preferentemente lactato de l-mentilo, en particular l-lactato de l-mentilo, nombre comercial Frescolat[®]ML), 3-mentoxipropan-1,2-diol, carbonato de 2-hidroxietilmentilo, carbonato de 2-hidroxipropilmentilo.

Son principios activos muy particularmente preferidos: l-mentol, glicerolacetal de mentona (nombre comercial: Frescolat®MGA), lactato de mentilo (preferentemente lactato de l-mentilo, en particular l-lactato de l-mentilo, nombre comercial: Frescolat®ML).

5 La concentración de uso de los compuestos a emplear de acuerdo con la invención de fórmula 1A para mitigar el prurito ciertamente se puede encontrar —dependiendo de la sustancia— en el intervalo de concentraciones del 0,0001 al 10 por ciento en peso, tal como ya de acuerdo con el documento WO 2004/047833. Sin embargo, se prefiere el empleo de una concentración reducida del o de los compuestos de fórmula 1 A. En particular se prefiere un intervalo de concentraciones del 0,001 al 1 por ciento en peso y se prefiere especialmente un intervalo del 0,01 al 0,2 por ciento en peso, respectivamente en relación con la masa total de un producto final cosmético o farmacéutico
10 preparado para la aplicación.

La concentración de uso de los principios activos refrescantes a emplear de acuerdo con la invención para mitigar el prurito se encuentra, dependiendo de la sustancia, preferentemente en el intervalo de concentraciones del 0,01 al 20 por ciento en peso y preferentemente en el intervalo de concentraciones del 0,1 al 5 por ciento en peso, en relación con la masa total de un producto final cosmético o farmacéutico preparado para la aplicación.

15 Se prefieren en particular colutorios de acuerdo con la invención en las que la proporción en peso en la cantidad total de los compuestos de fórmula 1A con respecto a la cantidad total de principios activos refrescantes se encuentra en el intervalo de 1:100 a 1:2, preferentemente en el intervalo de 1:50 a 1:5 y de forma particularmente preferente en el intervalo de 1:30 a 1:10. La parte en peso de los principios activos refrescantes, por tanto, preferentemente es superior en comparación con la parte en peso de los compuestos de fórmula 1A.

20 Los colutorios de acuerdo con la invención se pueden combinar con múltiples constituyentes adicionales, por lo que resultan mezclas o productos cosméticos y/o farmacéuticos preferidos.

Los compuestos a emplear de acuerdo con la invención de fórmula 1 o de fórmula 1 A son compuestos que se pueden incluir de forma esencialmente universal en las más diversas formas de administración de productos para la higiene bucal, sin quedar fijado a una o pocas formas de administración especiales, es decir, los compuestos a
25 emplear de acuerdo con la invención de fórmula 1 o de fórmula 1A armonizan con una gran diversidad de coadyuvantes y aditivos cosméticos habituales. Los compuestos de fórmula 1 y/o 1A, en caso necesario, se pueden (pre)disolver en elevada concentración en disolventes apróticos dipolares tales como, por ejemplo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, pero también en otros disolventes o combinaciones de disolventes.

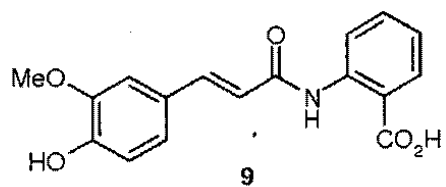
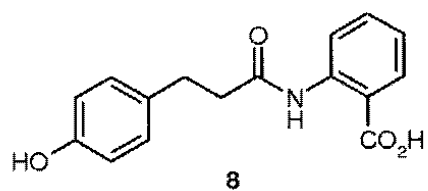
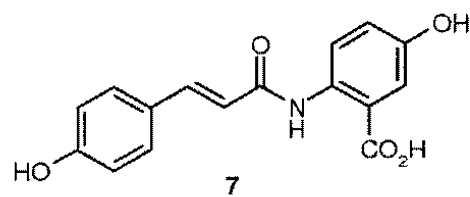
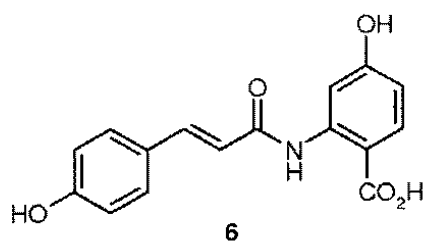
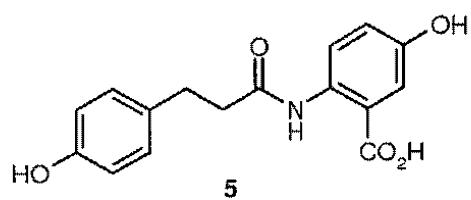
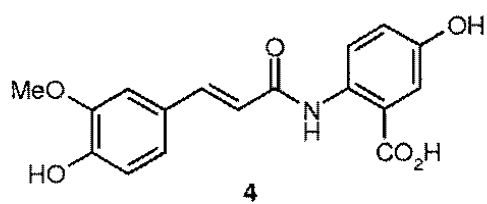
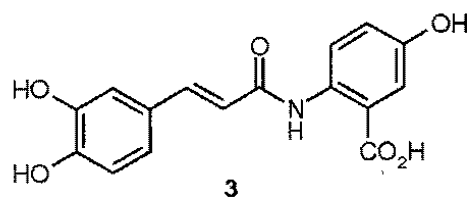
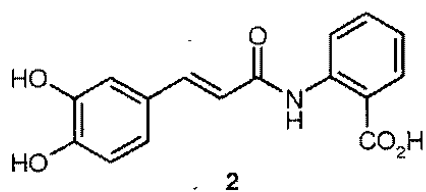
30 Se encontró que con el uso de los compuestos a emplear de acuerdo con la invención de fórmula 1 o la fórmula 1 A se puede evitar o reprimir el crecimiento de microorganismos de la cavidad bucal, en particular de bacterias gram positivas y gram negativas.

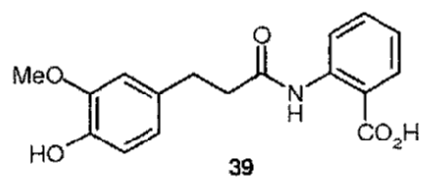
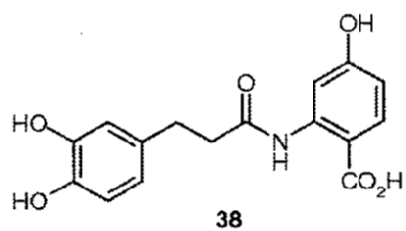
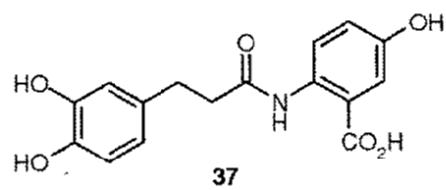
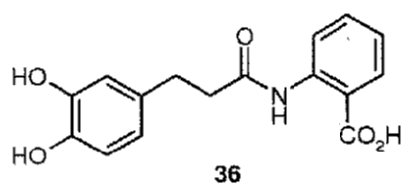
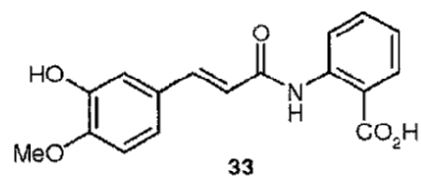
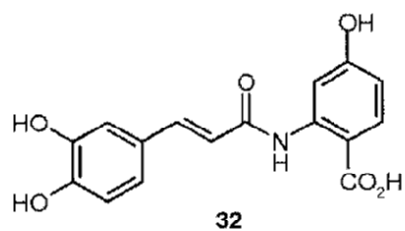
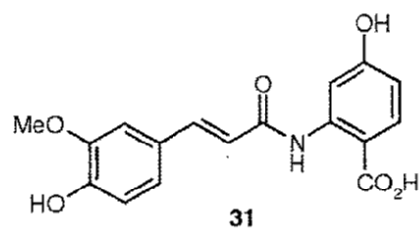
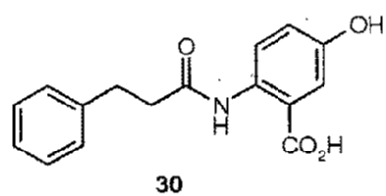
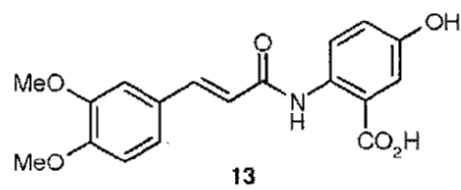
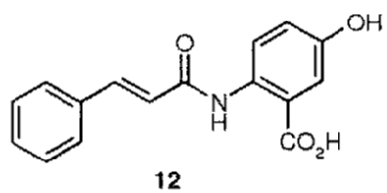
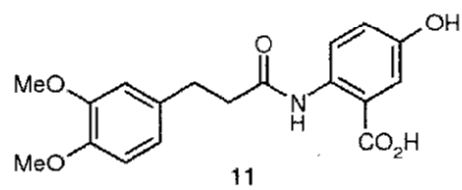
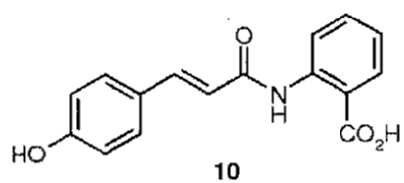
Además, se ha visto que los compuestos a emplear de acuerdo con la invención de fórmula 1 o de fórmula 1A pueden reducir o eliminar de forma eficaz la formación de mal aliento o pueden prevenir su formación.

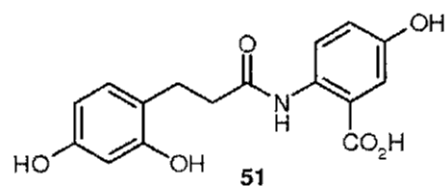
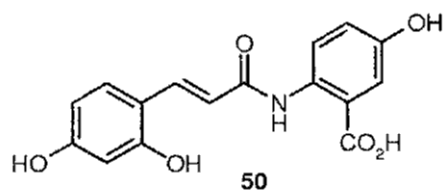
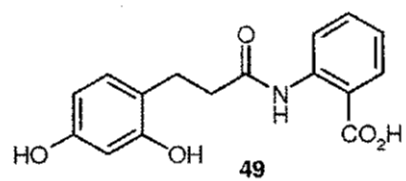
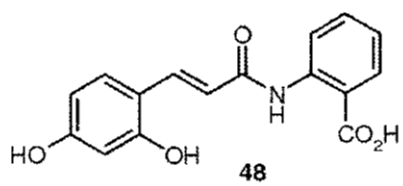
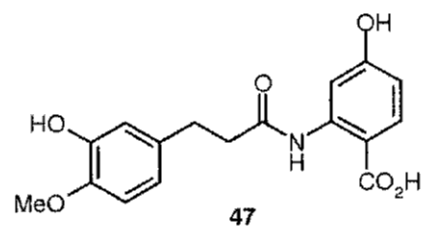
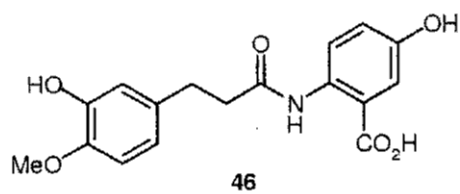
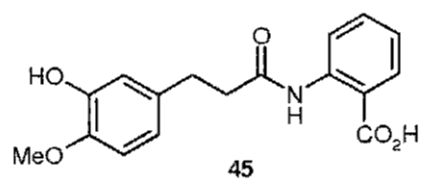
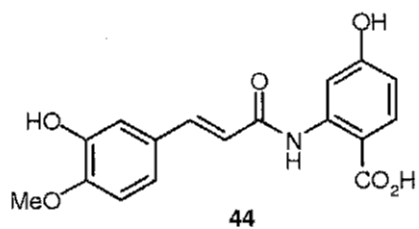
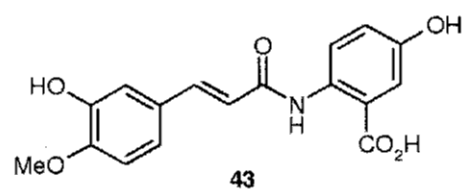
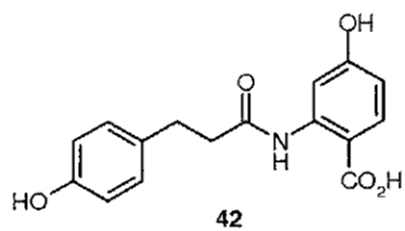
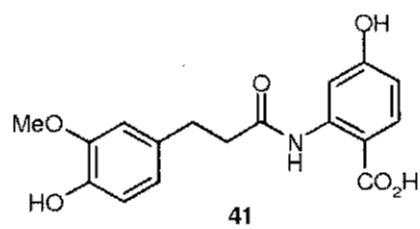
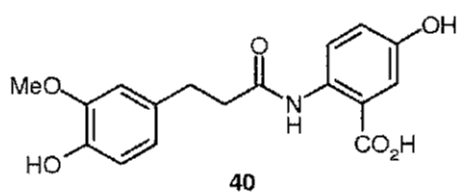
35 Con el uso de los compuestos a emplear de acuerdo con la invención de fórmula 1 o de fórmula 1 A y productos para la higiene bucal que comprenden o que están compuestos de uno o varios compuestos de fórmula 1 o fórmula 1 A es posible combatir, eficazmente, el mal aliento sin dañar, a este respecto, significativamente la flora fisiológica de la zona faringooral.

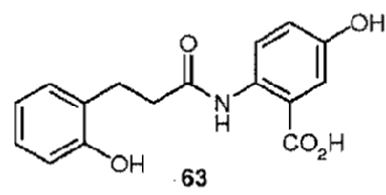
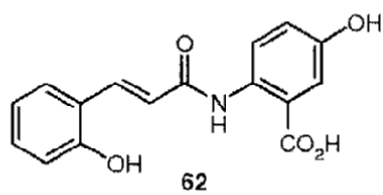
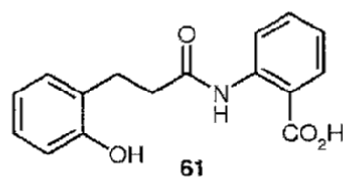
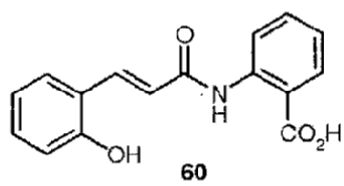
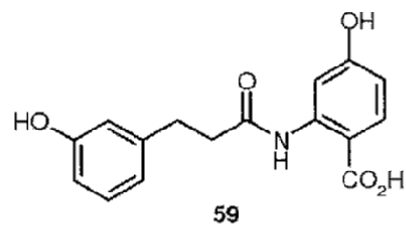
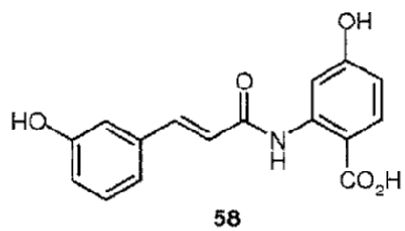
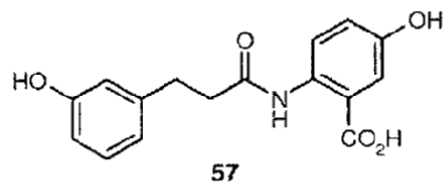
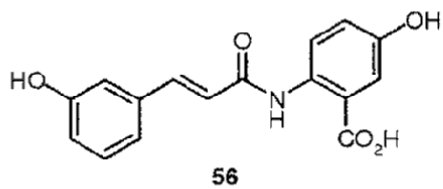
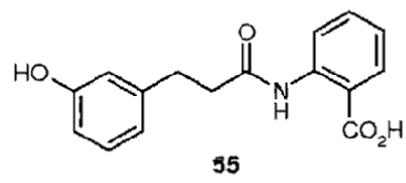
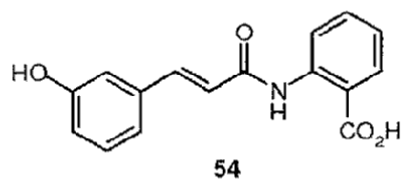
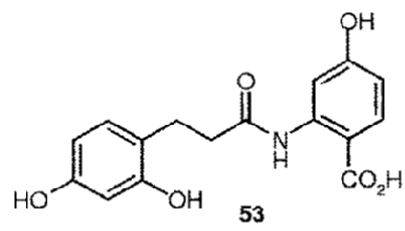
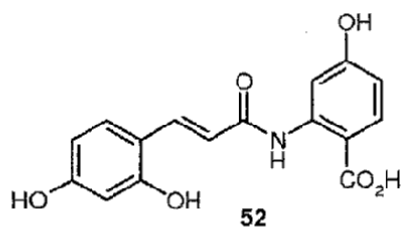
40 El estado de la técnica no ha proporcionado ninguna sugerencia del uso de acuerdo con la invención de compuestos de fórmula 1 o fórmula 1 A como agentes para evitar, eliminar o prevenir la formación de fetidez oral así como fenómenos bacterianos tales como, por ejemplo, caries, periodontitis, placa, gingivitis.

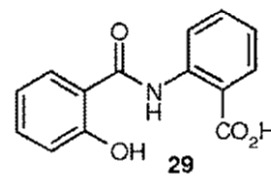
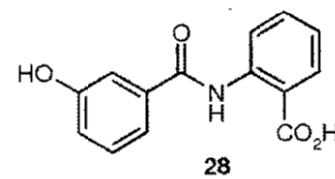
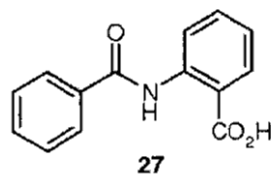
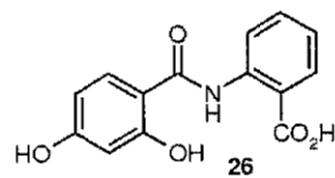
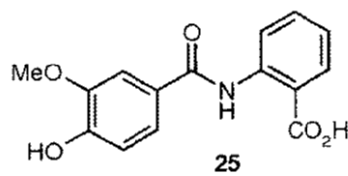
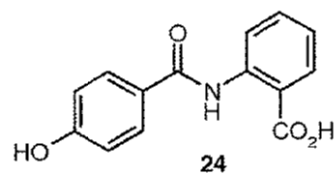
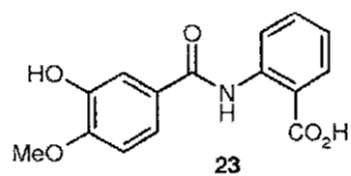
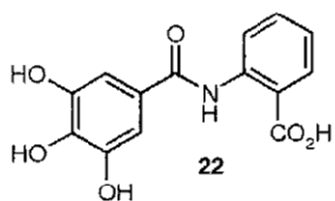
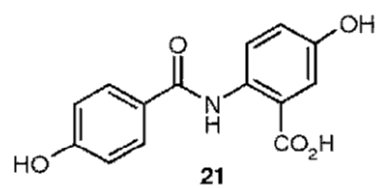
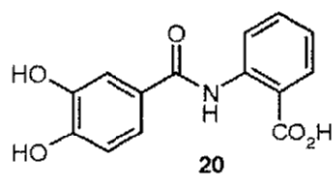
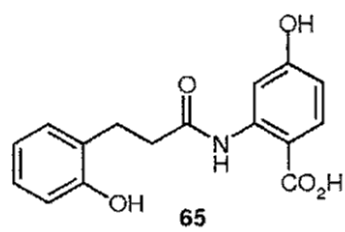
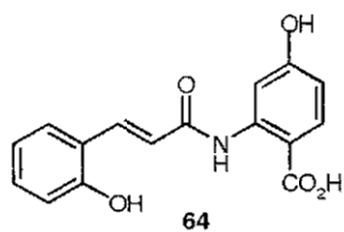
Son compuestos preferidos a emplear de acuerdo con la invención de fórmula 1 o fórmula 1 A:

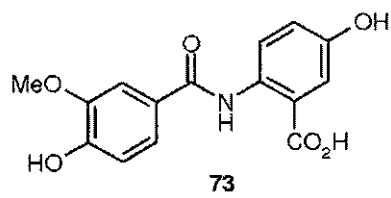
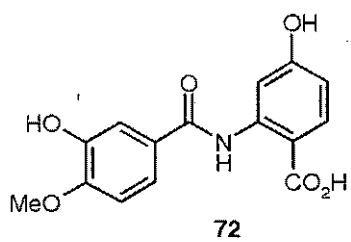
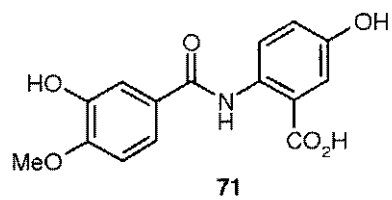
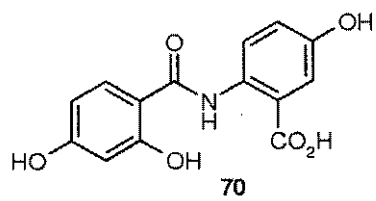
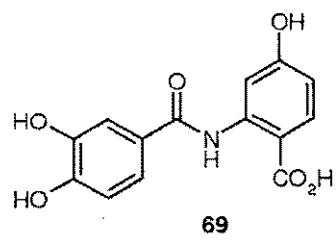
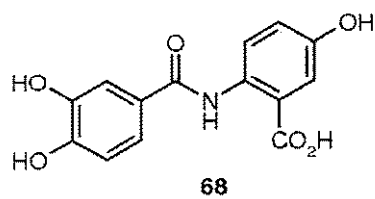
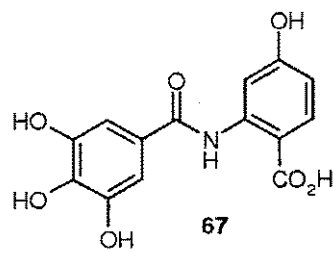
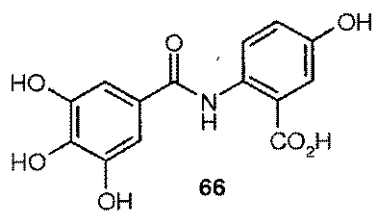
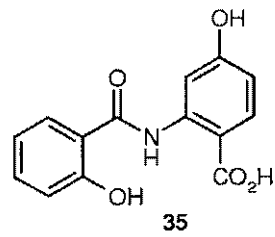
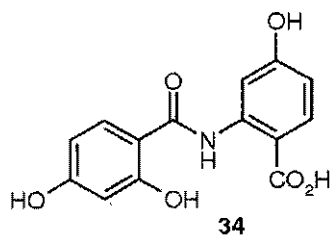


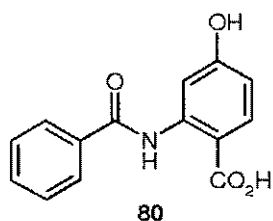
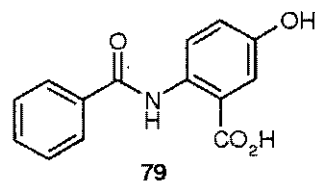
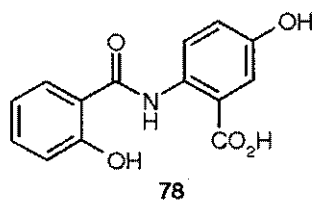
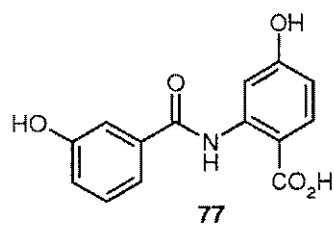
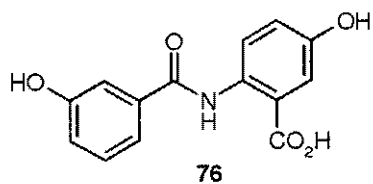
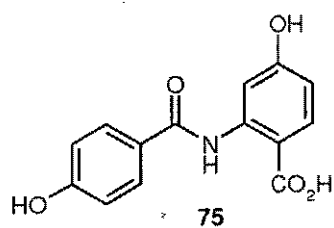
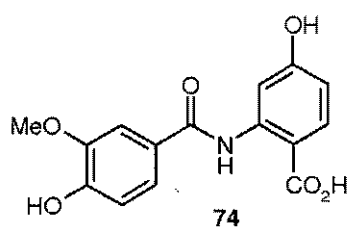




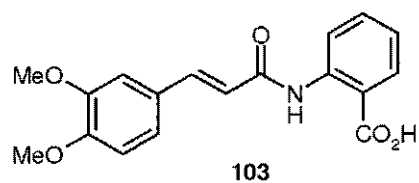
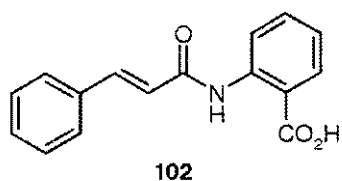
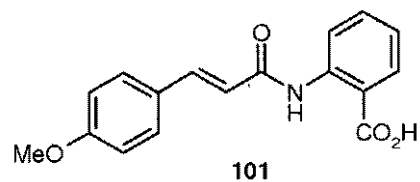
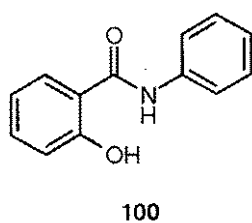








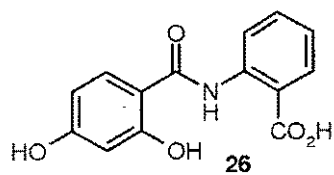
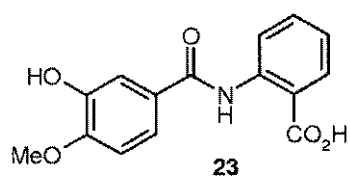
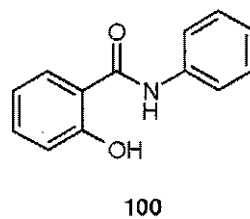
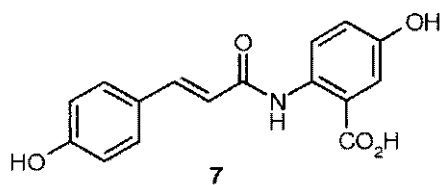
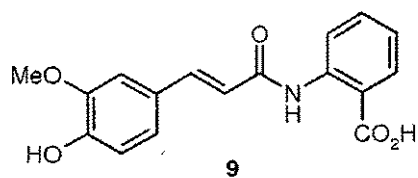
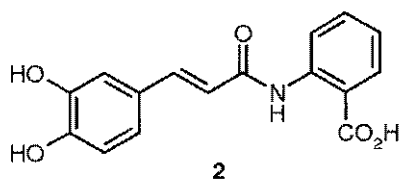
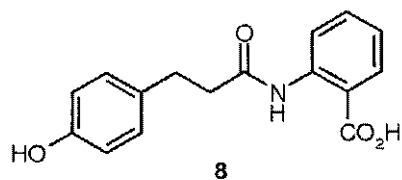
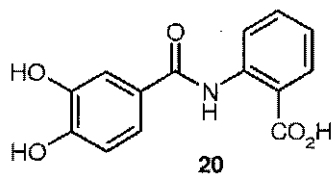
Son compuestos preferidos a emplear de acuerdo con la invención de fórmula 1:

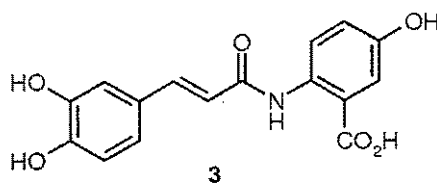
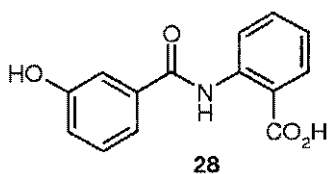
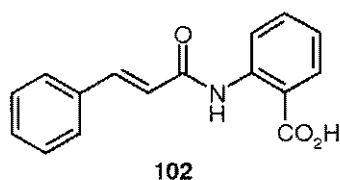
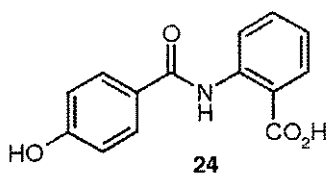
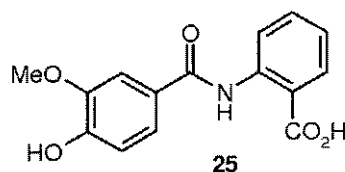
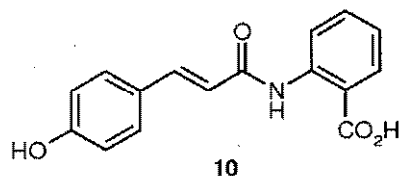
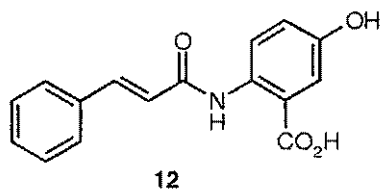
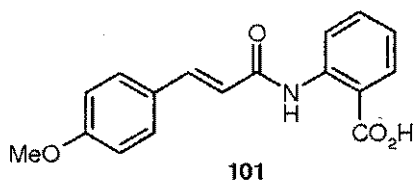
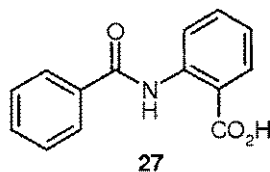
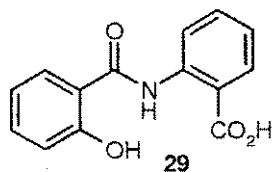


- 5 Son compuestos a emplear de acuerdo con la invención de fórmula 1 particularmente preferidos a causa de su efecto muy bueno contra bacterias gram negativas anaerobias:

Compuestos de las fórmulas 28, 102, 24, 25, 10, 12, 101, 27, 29, 26, 23, 3, 100, 7, 9, 2, 8, 20, 4, 13, 75, 102 y 103.

A este respecto, a su vez, los más preferidos son los compuestos particularmente eficaces contra fetidez oral (véanse en este sentido también los resultados del ensayo *in vitro* para la reducción de la fetidez oral) de las fórmulas 20, 8, 2, 9, 7, 100, 23, 26, 29, 27, 101, 12, 10, 25, 24, 102, 28 y 3:





Son compuestos a emplear de acuerdo con la invención particularmente preferidos de fórmula 1A a causa de su efecto muy bueno contra bacterias gram negativas anaerobias: 28, 24, 25, 10, 12, 27, 29, 26, 23, 3, 7, 9, 2, 8, 20, 4, 13 y 75.

- 5 A este respecto, a su vez, los más preferidos son los compuestos particularmente eficaces contra fetidez oral (véanse en este sentido también los resultados del ensayo *in vitro* para la reducción de la fetidez oral) de las fórmulas: 20, 8, 2, 9, 7, 23, 26, 29, 27, 12, 10, 25, 24, 28 y 3.

- 10 Asimismo es ventajoso emplear sustancias o mezclas de sustancias naturales o sintéticas que se caracterizan por un contenido eficaz de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula 1 o de fórmula 1A, tales como extractos de los géneros *Avena*, *Dianthus*, *Silene* o *Melandrium*. Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en solitario o en combinación con otros compuestos de acuerdo con la invención y otras sustancias aromatizantes. Además de los respectivos compuestos individuales, se prefieren combinaciones de dos o tres compuestos de acuerdo con la invención y, eventualmente, otras sustancias aromatizantes.

Se encontró que los compuestos de acuerdo con la invención reducen y/o evitan el crecimiento de bacterias gram positivas y gram negativas, micobiontes y/o protozoos de la zona faringooral, preferentemente de las bacterias, micobiontes y/o protozoos que causan la fetidez oral.

Además se encontró que los compuestos de acuerdo con la invención evitan y/o reducen la formación de componentes causantes de la fetidez oral.

En particular, los compuestos usados de acuerdo con la invención de fórmula 1 o fórmula 1A son capaces de reducir y/o evitar el crecimiento de gérmenes causantes de la fetidez oral, en particular de las especies *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Treponema* y *Veillonella*, en particular *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella loeschii*, *Treponema denticola* y *Veillonella parvula*.

Además, era sorprendente que los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula 1 o de fórmula 1A fueran en particular muy eficaces contra la fetidez oral matutina particularmente marcada, típicamente perceptible a la mañana después de levantarse.

Los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula 1 o de fórmula 1A se emplean, preferentemente, en productos para la higiene bucal (preparaciones para la higiene bucal), a este respecto preferentemente con un contenido total en el intervalo del 0,0005 - 5,0 % en peso (correspondiente a 5 - 50000 ppm), de forma particularmente preferente en el intervalo del 0,001 - 2,0 % en peso (correspondiente a 10 - 20000 ppm), en particular en el intervalo del 0,0025 - 1,5 % en peso (correspondiente a 25 - 15000 ppm), respectivamente en relación con el peso total de la preparación. Además, preferentemente el contenido total de compuestos a emplear de acuerdo con la invención de fórmula 1 o de fórmula 1A se encuentra en el intervalo del 0,005 - 1,0 % en peso (correspondiente a 50 - 10000 ppm), de forma particularmente preferente en el intervalo del 0,01 - 0,5 % en peso (correspondiente a 100 - 5000 ppm), respectivamente en relación con el peso total de la preparación.

En investigaciones propias, además se encontró que los compuestos a emplear de acuerdo con la invención de fórmula 1 o de fórmula 1A o mezclas de dos o más compuestos diferentes de fórmula 1 o de fórmula 1A presentan un sabor propio solamente reducido o (esencialmente) neutro, en particular en las concentraciones indicadas anteriormente para productos para la higiene bucal, por lo que los compuestos de fórmula 1 o de fórmula 1A se pueden incluir excelentemente en productos a administrar por vía oral, tales como productos para la higiene bucal, sin cambiar los mismos a este respecto (significativamente) en cuanto al sabor.

Es ventajoso tamponar las preparaciones para la higiene bucal de acuerdo con la invención. Es ventajoso un intervalo de pH de 3,5 - 10,0. Es particularmente adecuado seleccionar el valor de pH en un intervalo de 6,5 - 8,0.

Los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula 1 o de fórmula 1A se pueden incluir sin problemas en formulaciones para la higiene bucal habituales para productos para la higiene bucal. Son productos para la higiene bucal preferidos cremas dentífricas, pastas dentífricas, geles dentífricos, colutorios, enjuagues bucales, líquidos para hacer gárgaras, pulverizadores bucales o para la faringe (pulverizador de bombeo o aerosol), pastillas para chupar, comprimidos para chupar, caramelos, chicles, caramelos blandos y chicles para el cuidado dental.

Las preparaciones para la higiene bucal de acuerdo con la invención pueden contener coadyuvantes (aditivos), tal como se usan habitualmente en tales preparaciones, en particular una o varias sustancias del siguiente grupo:

Conservantes, abrasivos (agentes de rectificado), otros agentes antibacterianos, agentes antiinflamatorios, agentes reductores de la irritación, agentes antiirritantes, otros agentes antimicrobianos, antioxidantes, astringentes, antiestáticos, aglutinantes, cargas (minerales), tampones, materiales de soporte, quelantes (formadores de quelatos), agentes de limpieza, agentes para el cuidado, sustancias con actividad superficial, agentes desodorantes, emulsionantes, enzimas, fibras, formadores de película (sustancias formadoras de película), fijadores, formadores de espuma, sustancias para evitar la formación de espuma, estabilizantes de espuma, potenciadores de espuma, agentes gelificantes, agentes formadores de gel, agentes donadores de humedad (hidratantes), sustancias humectantes, sustancias de retención de la humedad, agentes blanqueadores, agentes iluminadores (por ejemplo, peróxido de hidrógeno), agentes impregnadores, agentes reductores del rozamiento, lubricantes, agentes moduladores del olor y/o sabor, agentes reductores del olor y/o sabor, agentes intensificadores del olor y/o sabor, opacificantes, agentes plastificantes, agentes cubrientes, agentes de brillo, siliconas, agentes refrescantes de piel (y mucosa) (principios activos refrescantes), agentes para calmar la piel (y la mucosa), agentes de limpieza de la piel (y la mucosa), agentes de cuidado de la piel (y la mucosa), agentes de cicatrización de la piel (y la mucosa), agentes protectores de la mucosa, filtros UV, estabilizantes, agentes suspensores, vitaminas, aceites grasos, ceras, grasas, fosfolípidos, ácidos grasos saturados, ácidos grasos mono- o poliinsaturados, alfa-hidroxiácidos, polihidroxiácidos, licuefactores, colorantes, agentes protectores del color, pigmentos, tensioactivos, electrolitos, derivados de silicona, polioles, disolventes orgánicos, ácidos silícicos, carbonato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, óxido de aluminio, fluoruros, sales de cinc, estaño, potasio, sodio y estroncio, pirofosfatos, hidroxiapatita.

Siempre que la preparación para la higiene bucal represente una solución o loción, se pueden usar, por ejemplo, como disolventes: agua o soluciones acuosas, aceites tales como triglicéridos de ácido cáprico o caprílico o también alcoholes, dioles o polioles de reducido número de C así como sus éteres, preferentemente etanol, isopropanol,

propilenglicol, glicerol, etilenglicol. En particular se usan mezclas de los disolventes que se han mencionado anteriormente.

Son sustancias saporíferas y aromatizantes en el sentido de la presente invención las sustancias con efecto sensorial que son volátiles (sustancias aromatizantes) o no volátiles (sustancias saporíferas). Las sustancias aromatizantes volátiles pueden ser percibidas por el ser humano de forma tanto orthonasal como retronasal. Las sustancias saporíferas interactúan con los receptores del sabor de la lengua y son responsables de las impresiones gustatorias (de sabor) dulce, ácido, amargo, salado y umami, además de esto se perciben también otros estímulos, frecuentemente trigeminales, tales como, por ejemplo, efectos picantes, quemantes, refrescantes, electrizantes ("hormigueo") o excitantes.

Por tanto, las sustancias saporíferas en el sentido de la presente invención comprenden, entre otras cosas, agentes refrescantes (de la mucosa), agentes de calentamiento (de la mucosa), agentes de sabor picante, edulcorantes, sustitutos de azúcar, acidificantes orgánicos o inorgánicos (por ejemplo, ácido málico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico), sustancias amargas (por ejemplo, quinina, cafeína, limonina, amargogentina, humolonas, lupolonas, catequinas, taninos) y sales minerales consumibles (por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, fosfatos de sodio).

Las sustancias aromatizantes ventajosas que son adecuadas como parte de las preparaciones de acuerdo con la invención se encuentran, por ejemplo, en S. Arctander, *Perfume and Flavor Chemicals*, vol. I y II, Montclair, N. J. 1969, autoedición o K. Bauer, D. Garbe y H. Surburg, *Common Fragrance and Flavor Materials*, 4ª edición, Wiley-VCH, Weinheim 2001 y pueden estar seleccionadas, por ejemplo, de las siguientes clases de sustancias: ésteres alifáticos (saturados e insaturados), por ejemplo butirato de etilo, caproato de alilo; ésteres aromáticos, por ejemplo, acetato de bencilo, salicilato de metilo; alcoholes cíclicos, por ejemplo, mentol; alcoholes alifáticos, por ejemplo, alcohol isoamílico, 3-octanol; alcoholes aromáticos, por ejemplo, alcohol bencílico; aldehídos alifáticos (saturados e insaturados), por ejemplo acetaldehído, isobutiraldehído; aldehídos aromáticos, por ejemplo benzaldehído; vanilina; cetonas, por ejemplo mentona, carvona, éteres cíclicos, por ejemplo 4-hidroxi-5-metilfuranona; éteres aromáticos, por ejemplo *p*-metoxibenzaldehído, guayacol; lactonas, por ejemplo gamma-decalactona; terpenos, por ejemplo limoneno, linalool, terpinas, terpineol, citral. Preferentemente se emplea una mezcla de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más sustancias aromatizantes que, a su vez, comprende preferentemente al menos una, con preferencia 2, 3, 4, 5 o más sustancias aromatizantes de las clases de sustancias que se han mencionado anteriormente.

A este respecto se pueden emplear sustancias aromatizantes con actividad óptica en forma enantioméricamente pura o como mezclas discrecionales de ambos enantiómeros. Lo mismo se aplica para isómeros (E)/(Z) y diastereómeros.

Es particularmente ventajoso que las preparaciones de acuerdo con la invención contengan al menos una sustancia aromatizante, preferentemente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más sustancias aromatizantes, seleccionadas del siguiente grupo: mentol (preferentemente 1-mentol y/o mentol racémico), anetol, anisol, anisalaldehído, alcohol anísico, neomentol (racémico), eucaliptol (1,8-cineol), mentona (preferentemente L-mentona), isomentona (preferentemente D-isomentona), isopulegol, acetato de mentilo (preferentemente acetato de L-mentilo), propionato de mentilo, carvona (preferentemente (-)-carvona, eventualmente como parte de un aceite de menta rizada (aceite de "spearmint")), salicilato de metilo (eventualmente como parte de un aceite de *Pyrola*), acetato de eugenol, metiléter de isoeugenol, beta-homociclocitral, eugenol, isobutiraldehído, 3-octanol, dimetilsulfuro, hexanol, hexanal, *trans*-2-hexenal, *cis*-3-hexenal, 4-terpineol, piperitona, linalool, acetato de 8-ocimenilo, alcohol isoamílico, isovaleraldehído, alfa-pineno, beta-pineno, limoneno (preferentemente D-limoneno, eventualmente como parte de un aceite esencial), piperitona, hidrato de *trans*-sabineno, mentofurano, cariofileno, germacreno D, aldehído cinámico, mintlactona, timol, gamma-octalactona, gamma-nonolactona, gamma-decalactona, (1,3E,5Z)-undecatrieno, 2-butanona, formiato de etilo, acetato de 3-octilo, isovalerianato de isoamilo, acetato de *cis*- y *trans*-carvilo, *p*-cimol, damascenona, damascona, óxido de rosa *cis*, óxido de rosa *trans*, fenchol, dietilacetato de acetaldehído, acetato de 1,1-etoxietilo, *cis*-4-heptenal, *cis*-jasmona, dihidrojasmonato de metilo, 2'-hidroxipropiofenona, éter de metilo de mentilo, acetato de mirtenilo, alcohol 2-feniletílico, isobutirato de 2-feniletilo, isovalerato de 2-feniletilo, geraniol, nerol, viridiflorol.

En caso de compuestos quirales, las sustancias aromatizantes (preferidas) pueden estar presentes como racemato o como enantiómero individual o como mezcla enriquecida en enantiómeros.

En particular se consigue un efecto refrescante en la cavidad oral, la faringe y/o la cavidad nasal cuando las preparaciones de acuerdo con la invención contienen al menos una sustancia aromatizante, preferentemente 2, 3, 4, 5 o más sustancias aromatizantes del siguiente grupo: l-mentol, mentol racémico, anetol, anisalaldehído, alcohol anísico, neomentol, eucaliptol (1,8-cineol), L-mentona, D-isomentona, isopulegol, acetato de L-mentilo, (-)-carvona, salicilato de metilo, *trans*-2-hexenal, *cis*-3-hexenal, 4-terpineol, linalool, acetato de 8-ocimenilo, alfa-pineno, D-limoneno, (+)-mentofurano, aldehído cinámico, éter de metilo de mentilo.

A este respecto, el mentol se puede emplear en forma pura (natural o sintético) y/o como parte de aceites naturales y/o fracciones que contienen mentol de aceites naturales, en especial en forma de aceites esenciales (es decir, obtenidos mediante destilación con vapor de agua) de determinadas especies de *Mentha*, en particular de *Mentha arvensis* (menta silvestre, en el habla de Estados Unidos denominada también cornmint) y de *Mentha piperita*

(denominada en el habla de Estados Unidos también peppermint), estos incluyen aceites de *Mentha piperita* con denominaciones de origen regional de campos de cultivo especiales, tales como Willamette, Yakima y Madras así como aceites del tipo de las denominaciones mencionadas anteriormente.

- 5 A este respecto se puede emplear (-)-carvona en forma pura (natural o sintética) y/o como parte de aceites naturales y/o fracciones que contienen mentol de aceites naturales, en especial en forma de aceites esenciales (es decir, obtenidos mediante destilación con vapor de agua) de determinadas especies de *Mentha*, en particular de *Mentha cardiaca* o *Mentha spicata*.

- 10 A este respecto se puede usar el anetol como *cis*- o *trans*-anetol o en forma de mezclas de los isómeros. A este respecto se puede emplear el anetol en forma pura (natural o sintética) y/o como parte de aceites naturales y/o fracciones que contienen anetol de aceites naturales, en particular en forma de aceite de anís, aceite de anís estrellado o aceite de hinojo o fracciones que contienen anetol de los mismos.

- 15 Se puede emplear el eucaliptol en forma pura (natural o sintética) y/o como parte de aceites naturales y/o fracciones que contienen eucaliptol de aceites naturales, por ejemplo en forma de aceite (de hoja) de laurel, sin embargo se prefieren aceites de eucalipto de *Eucalyptus fruticetorum* y/o *Eucalyptus globulus* y/o fracciones que contienen eucaliptol de los mismos.

Son sustancias particularmente adecuadas con efecto refrescante y/o fresco en la cavidad oral, la faringe y/o la cavidad nasal: mentol, mentona, isomentona, 1,8-cineol (eucaliptol), (-)-carvona, 4-terpineol, timol, salicilato de metilo, éter de metilo de L-mentilo.

- 20 Son sustancias aromatizantes y/o saporíferas particularmente adecuadas en el sentido de la invención, además, aceites esenciales y extractos, tinturas y bálsamos tales como, por ejemplo, aceite de anís, aceite de albahaca, aceite de bergamota, aceite de almendras amargas, aceite de alcanfor, aceite de citronela, aceite cítrico; aceite de *Eucalyptus citriodora*, aceite de eucalipto, aceite de hinojo, aceite de pomelo, aceite de jengibre, aceite de manzanilla, aceite de menta rizada, aceite de comino, aceite de lima, aceite de mandarina, aceite de nuez moscada (en particular aceite de flor de nuez moscada = aceite de macis, mace oil), aceite de mirra, aceite de clavo, aceite de clavel, aceite de naranja, aceite de orégano, aceite de (semilla) de perejil, aceite de menta piperita, aceite de romero, 25 aceite de salvia (aceite de *Salvia sclarea*, salvia de Dalmacia o española), aceite de anís estrellado, aceite de tomillo, extracto de vainilla, aceite de enebro (en particular aceite de baya de enebro), aceite de *Pyrola*, aceite de hojas de canela; aceite de corteza de canela así como fracciones del mismo o ingredientes aislados de los mismos.

- 30 A continuación se enumeran principios activos refrescantes preferidos para el uso en el marco de la presente invención para la inclusión en las preparaciones de acuerdo con la invención. El experto puede complementar la siguiente lista con múltiples principios activos refrescantes adicionales; los principios activos refrescantes se pueden emplear también en combinación entre sí. Preferentemente, las preparaciones de acuerdo con la invención comprenden al menos un principio activo refrescante, preferentemente dos principios activos refrescantes adicionales seleccionados del grupo compuesto de:

- 35 Glicerolacetal de mentona (nombre comercial: Frescolat®MGA, Symrise GmbH & Co. KG, Alemania), lactato de mentilo (nombre comercial: Frescolat®ML, Symrise GmbH & Co. KG, Alemania, preferentemente, en el caso del lactato de mentilo se trata de lactato de l-mentilo, en particular de l-lactato de 1-mentilo), amidas de ácido mentil-3-carboxílico sustituidas (por ejemplo, *N*-etilamida de ácido mentil-3-carboxílico, también conocida como WS-3), 2-isopropil-*N*-2,3-trimetilbutanamida (conocida también como WS-23), amidas de ácido ciclohexanocarboxílico sustituidas, 3-mentoxipropan-1,2-diol, carbonato de 2-hidroxietilmentilo, carbonato de 2-hidroxipropilmentilo, éster de *N*-acetilglicilmentilo, isopulegol, éster de ácido mentilhidroxicarboxílico (por ejemplo, 3-hidroxibutirato de mentilo), succinato de monomentilo, 2-mercaptociclododecanona, carboxilato de mentil-2-pirrolidin-5-ona, 2,3-dihidroxi-*p*-mentano, 3,3,5-trimetilciclohexanonglicerolcetal, 3,6-di- y trixaalcanoatos de 3-mentilo, metoxiacetato de 3-mentilo, icilina.

- 45 Son principios activos refrescantes particularmente preferidos: glicerolacetal de mentona (nombre comercial: Frescolat®MGA), lactato de mentilo (preferentemente lactato de l-mentilo, en particular l-lactato de l-mentilo, nombre comercial: Frescolat®ML), amidas de ácido mentil-3-carboxílico sustituidas (por ejemplo, *N*-etilamida de ácido mentil-3-carboxílico), 2-isopropil-*N*-2,3-trimetilbutanamida, 3-mentoxipropan-1,2-diol, carbonato de 2-hidroxietilmentilo, carbonato de 2-hidroxipropilmentilo, isopulegol y succinato de monomentilo.

- 50 De acuerdo con la invención se prefieren preparaciones de acuerdo con la invención que contienen 1-mentol y al menos una, de forma particularmente preferida al menos dos sustancias refrescantes.

Preferentemente, una preparación de acuerdo con la invención contiene una mezcla de sustancias saporíferas y/o aromatizantes que otorga a una preparación de acuerdo con la invención un carácter herbario (de hierbas), de menta, canela, clavo, *Pyrola* y/o frutal.

- 55 A este respecto, además es ventajoso que una preparación de acuerdo con la invención comprenda adicionalmente uno o varios principios activos refrescantes, preferentemente del grupo que se ha mencionado anteriormente como preferido de los principios activos refrescantes. Gracias a estas combinaciones preferidas se consigue en un grado

particular un efecto refrescante en la cavidad oral, faringe y/o cavidad nasal.

De acuerdo con otra forma de realización preferida, las sustancias saporíferas y/o aromatizantes a emplear de acuerdo con la invención antes de su uso durante la preparación de las preparaciones de acuerdo con la invención en primer lugar se incluyen en una matriz (sustancia de soporte) adecuada para alimentos y fruitivos, por ejemplo, en forma de emulsiones, liposomas, por ejemplo partiendo de fosfatidilcolina, microesferas, nanoesferas o también en cápsulas, granulados o extruidos. A este respecto, de forma particularmente preferida la matriz se selecciona de tal manera que las sustancias saporíferas y/o aromatizantes se liberan de forma retardada de la matriz, de tal manera que se consigue un efecto de larga duración.

A este respecto, las matrices preferidas en las que se incluyen las sustancias saporíferas y/o aromatizantes antes de su uso durante la preparación de las preparaciones de acuerdo con la invención comprenden, preferentemente, uno o varios materiales seleccionados del siguiente grupo: polímeros de hidratos de carbono (polisacáridos) (por ejemplo, almidón, derivados de almidón, celulosa o derivados de celulosa (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa), alginatos, goma gelana, agar o carrageno), grasas naturales, ceras naturales (por ejemplo, cera de abeja, cera de carnauba), proteínas, por ejemplo gelatinas, complejantes (por ejemplo, ciclodextrinas o derivados de ciclodextrina, preferentemente beta-ciclodextrina).

La carga de las matrices con sustancias saporíferas y/o aromatizantes a emplear de acuerdo con la invención puede variar, dependiendo del requisito y del perfil sensorial deseado. Habitualmente, la carga de sustancias saporíferas y/o aromatizantes se encuentra en el intervalo del 1 al 60 % en peso, de forma regular y preferentemente en el intervalo del 5 al 40 % en peso en relación con el peso total de la matriz (sustancia de soporte) de sustancias saporíferas y/o aromatizantes.

Además, ha resultado ventajoso convertir las sustancias saporíferas y/o aromatizantes antes de su uso durante la preparación de las preparaciones de acuerdo con la invención en una forma secada por pulverización. Como matrices para las sustancias saporíferas y/o aromatizantes a emplear de acuerdo con la invención en forma secada por pulverización se pueden emplear sustancias individuales o mezclas de sustancias. Son sustancias de soporte ventajosas hidratos de carbono y/o polímeros de hidratos de carbono (polisacáridos). Se han de mencionar como sustancias de soporte preferidas para las sustancias saporíferas y/o aromatizantes en forma secada por pulverización: hidrocoloides tales como almidones, almidones degradados, almidones química o físicamente modificados, celulosas modificadas, goma arábica, goma ghatti, tragacanto, karaya, carragenano, harina de semilla de guar, harina de semilla de algarrobo, alginatos (por ejemplo, alginato de Na), pectina, inulina o goma xantana. Son sustancias de soporte preferidas maltodextrinas así como mezclas de maltodextrinas y goma arábica, siendo a su vez ventajosas, respectivamente, las maltodextrinas con valores DE en el intervalo de 15 a 20. El grado de descomposición del almidón se mide con el parámetro "equivalente de dextrosa" (DE), que puede asumir los valores límite 0 para el polímero de glucosa de cadena larga y 100 para la glucosa pura. La encapsulación de sustancias saporíferas y/o aromatizantes mediante secado por pulverización es conocida por el experto y está descrita, por ejemplo, en los documentos US 3.159.585, US 3.971.852, US 4.532.145 o US 5.124.162. Los aromas secados por pulverización están disponibles en el mercado en muchos sabores y tamaños de partícula distintos.

Son sustitutos de azúcar adecuados que pueden ser parte de las preparaciones de acuerdo con la invención alcoholes de azúcar tales como, por ejemplo, manitol, sorbitol y jarabe de sorbitol, isomaltitol (por ejemplo, Palatinit[®]), maltitol y jarabe de maltitol, lactitol, xilitol, eritritol, leucrosa, arabinol, arabitol, adonitol, alditol, ducitol, iditol, pero también fructooligosacáridos (por ejemplo, Raftilose[®]), oligofructosa o polidextrosa.

Como edulcorantes típicos que pueden ser parte de las preparaciones de acuerdo con la invención se mencionan sacarina (eventualmente como sal de Na, K o Ca), aspartamo (por ejemplo, NutraSweet[®]) ciclamato (eventualmente como sal de Na o Ca), acesulfamo-K (por ejemplo Sunett[®]), taumatina o neohesperidina-dihidrocalcona. Además, se pueden usar también otros edulcorantes tales como esteviósido, rebaudiósido A, glicirricina, P-4000, osladina, brazeína, miraculina, pentadina, filodulcina, dihidrocalconas, arilureas, guanidinas trisustituidas, glicirricina, superaspartamo, suosán, sucralosa (triclorigalactosacarosa, TGS), alitamo, monelina o Neotame[®].

Son sustancias preferidas de sabor picante y/o que estimulan la salivación en la boca y/o sustancias que causan una sensación de calor y/o una sensación de cosquilleo en la piel o en las mucosas, que pueden ser parte de las preparaciones de acuerdo con la invención, por ejemplo: capsaicina, dihidrocapsaicina, gingeroles, paradoles, sogaoles, piperina, *N*-vanilamidas de ácido carboxílico, en particular *N*-vanilamida de ácido nonanoico, pelitorina o espilantol, amidas de ácido 2-nonenoico, en particular *N*-isobutilamida de ácido 2-nonenoico, *N*-4-hidroxi-3-metoxifenilamida de ácido 2-nonenoico, alquiléter de alcohol 4-hidroxi-3-metoxibencílico, en particular éter de *n*-butilo de 4-hidroxi-3-metoxibencilo, alquiléter de alcohol 4-aciloxi-3-metoxibencílico, en particular éter de *n*-butilo de 4-acetiloxi-3-metoxibencilo y *n*-hexiléter de 4-acetiloxi-3-metoxibencilo, alquiléter de alcohol 3-hidroxi-4-metoxibencílico, alquiléter de alcohol 3,4-di-metoxibencílico, alquiléter de alcohol 3-etoxi-4-hidroxibencílico, alquiléter de alcohol 3,4-metilendioxbencílico, amidas de ácido (4-hidroxi-3-metoxifenil)acético, en particular *N*-*n*-octil-amida de ácido (4-hidroxi-3-metoxifenil)acético, alquilamidas de ácido vanilomandélico, fenetilamidas de ácido ferúlico, nicotinaldehído, nicotinato de metilo, nicotinato de propilo, nicotinato de 2-butoxietilo, nicotinato de bencilo, 1-acetoxichavicol, poligodol e isodrimeninol, más preferentemente *cis*- y/o *trans*-pelitorina de acuerdo con los documentos WO 2004/000787 o WO 2004/043906, *N*-alquilamidas de ácido alquenocarboxílico de acuerdo con el documento WO

2005/044778, amidas de alquilo de ácido mandélico de acuerdo con el documento WO 03/106404 o amidas de ácido alquiloxialcanoico de acuerdo con el documento WO 2006/003210.

Son extractos naturales de sabor preferentemente picante y/o que causan una sensación de calor y/o una sensación de cosquilleo sobre la piel o sobre las mucosas, que pueden ser parte de las preparaciones de acuerdo con la invención, por ejemplo: extractos de pimentón, extractos de pimienta (por ejemplo, extracto de *Capsicum*); extractos de cayena, extractos de raíces de jengibre, extractos de *Aframomum melgueta*, extractos de *Spilanthes-acmella*, extractos de *Kaempferia galanga* o extractos de *Alpinia galanga*.

Son sustancias preferidas para enmascarar una o varias impresiones desagradables de sabor, en particular de una impresión de sabor o un regusto amargo, astringente y/o metálico, que pueden ser parte de las preparaciones de acuerdo con la invención: lactisol [ácido 20-(4-metoxifenil)láctico] (compárese con el documento US 5.045.336), sal de potasio de ácido 2,4-dihidroxibenzoico (compárese con el documento US 5.643.941), extractos de jengibre (compárese con el documento GB 2.380.936), neohesperidinadihidrocalcona (compárese con Manufacturing Chemist 2000, cuaderno de julio, pág. 16-17), determinadas flavonas (2-fenilcrom-2-en-4-ona) (compárese con el documento US 5.580.545), determinados nucleótidos tales como, por ejemplo, citidín-5'-monofosfatos (CMP) (compárese con el documento US 2002/0177576), determinadas sales de sodio, tales como cloruro de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio y lactato de sodio (compárese con Nature, 1997, vol. 387, pág. 563), una lipoproteína de β -lactoglobulina y ácido fosfatidínico (compárese con el documento EP-A 635 218), neodiosmina [5,7-dihidroxi-2-(4-metoxi-3-hidroxifenil)-7-O-neohesperidosil-crom-2-en-4-ona] (compárese con el documento US 4.154.862), preferentemente hidroxiflavanonas de acuerdo con el documento EP 1 258 200, a este respecto, a su vez, de forma preferente 2-(4-hidroxifenil)-5,7-dihidroxicroman-4-ona (naringenina), 2-(3,4-dihidroxifenil)-5,7-dihidroxicroman-4-ona (eriodictiol), 2-(3,4-dihidroxifenil)-5-hidroxi-7-metoxicroman-4-ona (éter de eriodictiol-7-metilo), 2-(3,4-dihidroxifenil)-7-hidroxi-5-metoxicroman-4-ona (éter de eriodictiol-5-metilo) y 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5,7-dihidroxicroman-4-ona (homoeiodictiol), sus enantiómeros (2S) o (2R) o mezclas de los mismos así como sus sales de fenolato mono- o polivalentes con Na^+ , K^+ , NH_4^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} o Al^{3+} como contraiones o ácido γ -aminobutírico (ácido 4-aminobutanoico, como forma neutra ("sal interna") o en la forma de carboxilato o amonio) de acuerdo con el documento WO 2005/096841.

Son sustancias que tienen un sabor amargo, astringente, acartonado, polvoriento, seco, harinoso, rancio o metálico por ejemplo: alcaloides de xantina xantinas (cafeína, teobromina, teofilina), alcaloides (quinina, brucina, nicotina), glucósidos fenólicos (por ejemplo salicina, arbutina), glucósidos flavonoides (por ejemplo hesperidina, naringina), calconas y glucósidos de calcona, taninos hidrolizables (éster de ácido gálico o elálico de hidratos de carbono, por ejemplo, pentagalolilglucosa), taninos no hidrolizables (eventualmente catequinas galoilizadas o epicatequinas y sus oligómeros, por ejemplo, proantocianidinas o procianidinas, tearrubigenina), flavonas (por ejemplo quercetina, taxifolina, miricetina), otro polifenoles (γ -orizanol, ácido cafeico o sus ésteres), sustancias amargas terpenoides (por ejemplo, limonoides tales como limonina o nomilina de frutos cítricos, lupolonas y humolona de lúpulo, iridoide, secoiridoide), absintina de ajeno, amarogentina de genciana, sales metálicas (cloruro de potasio, sulfato de sodio, sulfato de magnesio), determinados principios activos farmacéuticos (por ejemplo antibióticos fluoroquinolona, paracetamol, aspirina, antibióticos beta-lactámicos, ambroxol, propiltiuracilo [PROP], guaifenesina), determinadas vitaminas (por ejemplo, vitamina H, vitaminas de la serie B tales como vitamina B1, B2, B6, B12, niacina, ácido pantoténico), benzoato de denatonio, octaacetato de sucralosa, cloruro de potasio, sales de magnesio, sales de hierro, sales de aluminio, sales de cinc, urea, ácidos grasos insaturados, en particular ácidos grasos insaturados en emulsiones, aminoácidos (por ejemplo, leucina, isoleucina, valina, triptófano, prolina, histidina, tirosina, lisina y fenilalanina), péptidos (en particular péptidos con un aminoácido del grupo leucina, isoleucina, valina, triptófano, prolina o fenilalanina en el extremo N o C).

Las sustancias que tienen un regusto amargo, astringente, acartonado, polvoriento, seco, harinoso, rancio o metálico pueden pertenecer, por ejemplo, al grupo de los edulcorantes o de los sustitutos de azúcar. A modo de ejemplo se mencionan: aspartamo, neotamo, superaspartamo, sacarina, sucralosa, tagatosa, monelina, estevióside, taumatina, miraculina, glicerricina y sus derivados, ciclamato y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriormente mencionados.

Son aditivos ventajosos para la inclusión en las preparaciones de acuerdo con la invención emulsionantes (por ejemplo, lecitinas, diacilglicerol, goma arábiga), estabilizantes (por ejemplo, carragenano, alginato), conservantes (por ejemplo, ácido benzoico, ácido sórbico), antioxidantes (por ejemplo, tocoferol, ácido ascórbico), quelantes (por ejemplo, ácido cítrico), extractos vegetales, colorantes o pigmentos con color naturales o sintéticos (por ejemplo, carotinoides, flavonoides, antocianos, clorofila y sus derivados).

Además, las preparaciones de acuerdo con la invención pueden contener antioxidantes o sustancias que pueden intensificar un efecto antioxidante, preferentemente tocoferoles de origen natural y sus derivados (por ejemplo, acetato de vitamina E), vitamina C y sus sales o derivados (por ejemplo, palmitato de ascorbilo, fosfato de ascorbilo Mg, acetato de ascorbilo), vitamina A y derivados, (vitamina A - palmitato), tocotrienoles, flavonoides, alfa-hidroxiácidos (por ejemplo, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico) y sus sales de Na, K y Ca, flavonoides, quercetina, bencilaminas fenólicas, galato de propilo, galato de octilo, galato de dodecilo, butilhidroxianisol (BHA, E320), butilhidroxitolueno (BHT, 2,6-di-*tert*-butil-4-metil-fenol, E321), lecitinas, mono- y diglicéridos de ácidos grasos alimenticios esterificados con ácido cítrico, carotinoides, carotinas (por ejemplo, α -

carotina, β -carotina, licopina) y sus derivados, ácido fítico, lactoferrina, EDTA, EGTA), ácido fólico y sus derivados, ubiquinona y ubiquinol y sus derivados, ácido ferúlico y sus derivados, cinc y sus derivados (por ejemplo ZnO , ZnSO_4), selenio y sus derivados (por ejemplo, metionina de selenio), ortofosfatos y sales de Na, Ka y Ca del ácido monofosfórico así como ingredientes aislados de plantas, extractos o fracciones de los mismos, por ejemplo de té, té verde, algas, semillas de uva, gérmenes de trigo, manzanilla, romero, orégano.

Las preparaciones de acuerdo con la invención pueden contener, por ejemplo, los siguientes colorantes, tintes o pigmentos: lactoflavina (riboflavina), beta-carotina, 5'-fosfato de riboflavina, alfa-carotina, gamma-carotina, cantaxantina, eritrosina, curcumina, amarillo de quinoleína, amarillo naranja S, tartrazina, bixina, norbixina (annatto, orlean), capsantina, capsorrubina, licopina, beta-apo-8'-carotinal, éster de etilo de ácido beta-apo-8'-caroténico, xantofilas (flavoxantina, luteína, criptoxantina, rubixantina, violaxantina, rodoxantina), carmín sólido (ácido carmínico, cochinilla), azorrubina, rojo cochinilla A (Ponceau 4 R), rojo de remolacha, betanina, antocianos, amaranto, azul patente V, indigotina I (carmín índigo), clorofilas, compuestos de cobre de las clorofilas, verde ácido brillante BS (verde lisamina), negro brillante BN, Carbo medicinalis vegetabilis, dióxido de titanio, óxidos e hidróxidos de hierro, carbonato de calcio, aluminio, plata, oro, pigmento rubí BK (litolubina BK), violeta de metilo B, azul Victoria R, azul Victoria B, azul brillante acilán FFR (azul de lana brillante FFR), verde naftol B, verde sólido acilán 10 G (verde resistente a álcali 10 G), amarillo ceres GRN, azul Sudán II, ultramarino, azul de ftanocianina, verde de ftalocianina, violeta ácido sólido R. Se pueden usar otros extractos obtenidos de forma natural (por ejemplo, extracto de pimentón, extracto de *D. carota afghanicus*, extracto de lombarda) con fines de tinción. Se han conseguido buenos resultados también con los colores mencionados a continuación, las denominadas lacas de aluminio: laca amarillo FD & C 5, laca azul FD & C 2, laca azul FD & C 1, laca de tartrazina, laca de amarillo de quinoleína, laca amarillo FD & C 6, laca rojo FD & C 40, laca amarillo naranja, laca carmoisina, laca amaranto, laca Ponceau 4R, laca erytrosina, laca rojo 2G, laca rojo allura, laca azul patente V, laca carmín índigo, laca azul brillante, laca marrón HT, laca negro PN, laca verde S y sus mezclas.

Son cargas (minerales) adecuadas para la inclusión en las preparaciones de acuerdo con la invención, por ejemplo, carbonato de calcio, dióxido de titanio, dióxido de silicio, talco, óxido de aluminio, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, hidróxido de magnesio y sus mezclas.

En una configuración ventajosa, las preparaciones de acuerdo con la invención contienen aditivos tal como se usan también en productos para la higiene bucal o agentes para el cuidado dental, a este respecto preferentemente al menos un aditivo seleccionado del siguiente grupo: abrasivos (agentes de rectificado o pulido) tales como, por ejemplo, ácidos silícicos, carbonatos de calcio, fosfatos de calcio, óxidos de aluminio y/o hidroxiapatitas y/o sustancias con actividad superficial tales como, por ejemplo, laurilsulfato sódico, laurilsarcosinato sódico y/o cocamidopropilbetaína y/o agentes de retención de la humedad tales como, por ejemplo, glicerol y/o sorbitol, edulcorantes tales como, por ejemplo, sacarina, correctores del sabor para impresiones desagradables de sabor, correctores de sabor para impresiones de sabor por norma general no desagradables, sustancias moduladoras de sabor (por ejemplo, fosfato de inositol, nucleótidos tales como monofosfato de guanosina, monofosfato de adenosina u otras sustancias tales como glutamato de sodio o ácido 2-fenoxipropiónico), carboximetilcelulosa, polietilenglicoles, carragenano y/o Laponite[®], principios activos tales como, por ejemplo, fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio, difluoruro de estaño, fluoruros de amonio cuaternario, citrato de cinc, sulfato de cinc, pirofosfato de estaño, dicloruro de estaño, mezclas de distintos pirofosfatos, triclosan, cloruro de cetilpiridinio, lactato de aluminio, citrato de potasio, nitrato de potasio, cloruro de potasio, cloruro de estroncio, peróxido de hidrógeno y/o bicarbonato de sodio.

Preferentemente, una preparación de acuerdo con la invención además de uno o varios compuestos de fórmula 1 o de fórmula 1A contiene, adicionalmente, una o varias sustancias para mejorar la higiene bucal tales como, por ejemplo, sustancias para combatir o evitar placa, sarro o caries así como otras para combatir o evitar la fetidez oral. En este contexto se hace referencia al documento US 5.043.154. A modo de ejemplo se mencionan sales de Zn, tales como citrato de Zn, fluoruro de Zn, sales de Sn tales como fluoruros de Sn, sales de Cu, fluoruros, por ejemplo fluoruros de amina, fluoruros de metal alcalino tales como fluoruro de Na, fluoruros de metal alcalinotérreo, fluoruro de aluminio, fosfatos, pirofosfatos, fluorofosfatos tales como monofluorofosfato de Na, monofluorofosfato de Al y difluorofosfato de Al, alfa-ionona, geraniol, timol, acetato de isomentilo, pantenol (provitamina B5), xilitol, alantoína, amida de niacina (vitamina B3), acetato de tocoferilo (vitamina E - acetato), poloxámero.

Una preparación de acuerdo con la invención, además de uno o varios compuestos de fórmula 1 o de fórmula 1A, puede contener adicionalmente uno o varios principios activos antimicrobianos adicionales para mejorar la higiene bucal. Estos principios antimicrobianos pueden ser de naturaleza hidrófila, anfótera o hidrófoba. Son otros principios activos antimicrobianos preferidos: triclosan, clorhexidina y sus sales (por ejemplo su acetato, gluconato o clorhidrato), peróxidos, fenoles y sus sales, bromuro de domifeno (bromuro de fenododecinio), clorofeno de bromo, sales de Zn, clorofilas, sales de Cu, gluconato de Cu, clorofila de Cu, laurilsulfato sódico, sales de monoamonio cuaternario tales como cloruro de cocoalquilbencildimetilamonio o incluso sales de piridinio, tales como cloruro de cetilpiridinio. Además de principios activos individuales se pueden emplear mezclas de principios activos o extractos naturales o fracciones de los mismos que contienen principios activos tales como, por ejemplo, los que se pueden obtener de neem, bárbere, hinojo, té verde, caléndula, manzanilla, romero, tomillo, propóleo o cúrcuma.

Las preparaciones de acuerdo con la invención que están previstas para el empleo como producto para el cuidado dental y/o bucal están exentas de sustancias cariogénas, en particular exentas de sacarosa, glucosa, lactosa,

lactosa hidrolizada, sorbosa, arabinosa, xilosa, manosa, maltosa, galactosa, maltotriosa y fructosa.

Los siguientes ejemplos han de aclarar la presente invención sin limitar la misma. A menos que indique de otro modo, todas las indicaciones se refieren al peso.

Ejemplos:

5 Ejemplo 1: ensayo *in vitro* para la reducción de la fetidez oral

El ensayo se basa en el trabajo de Goldberg y Rosenberg (Production of Oral Malodor in an in vitro System, S. Goldberg y M. Rosenberg, pág. 143 - 150, en: Bad Breath- A multidisciplinary Approach, Eds: D. van Steenberghe, M. Rosenberg, Leuven University Press, 1996) y se adaptó para una mejor reproducibilidad.

10 Un medio líquido estéril, que se inocula con saliva matutina reciente, se incuba durante algunos días a 37 °C y a continuación es olido por un panel de examinadores.

Se ha formado una intensa fetidez oral típica. Los controles no inoculados tienen solo un olor de medio débil.

Como control para los ensayos se añadió Triclosan® en una concentración del 0,05 %. Los matraces inoculados después de la incubación tenían el mismo olor que los matraces no inoculados.

15 El uso de sustancias aromatizantes típicas para aplicaciones de cuidado oral mostró, con empleo de concentraciones de 0,1 % en el ensayo, la mayoría de las veces un olor mixto muy desagradable que se producía a partir de la mezcla de la fetidez oral con la sustancia aromatizante. En parte, la sustancia aromatizante ya no era perceptible, ya que al parecer era degradada por los microorganismos de la saliva.

20 En caso del empleo del 0,0025 % en peso de ácido 2-(benzoilamino)benzoico (compuesto 27) no se pudo comprobar ningún olor de forma análoga al 0,05 % en peso de Triclosan®. En caso del 0,001 % en peso era perceptible un olor no desagradable que no tenía ninguna similitud con la fetidez oral.

Las mínimas concentraciones eficaces de distintos compuestos de fórmula 1 o de fórmula 1A a las que no se pudo comprobar ningún olor están representadas a continuación:

ácido 2-[(3-hidroxibenzoil)amino]benzoico (compuesto 28)	0,0005 % (= 5 ppm)
ácido 2-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]amino}benzoico (compuesto 102)	0,001 % (= 10 ppm)
ácido 2-[(4-hidroxibenzoil)amino]benzoico (compuesto 24)	0,001 %
ácido 2-[(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)amino]benzoico (compuesto 25)	0,001 %
ácido 2-[(2E)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-enoil]amino}benzoico (compuesto 10)	0,0025 % (= 25 ppm)
ácido 5-hidroxi-2-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]amino}benzoico (compuesto 12)	0,0025 %
ácido 2-[(2E)-3-(4-metoxifenil)prop-2-enoil]amino}benzoico (compuesto 101)	0,0025 %
ácido 2-(bencilamino)benzoico (compuesto 27)	0,0025 %
ácido 2-[(2-hidroxibenzoil)amino]benzoico (compuesto 29)	0,0025 %
ácido 2-[(2,4-dihidroxibenzoil)amino]benzoico (compuesto 26)	0,0025 %
ácido 2-[(3-hidroxi-4-metoxibenzoil)amino]benzoico (compuesto 23)	0,0025 %
ácido 5-hidroxi-2-[(2E)-3-(3,4-dihidroxifenil)prop-2-enoil]amino}benzoico (compuesto 3)	0,0025 %
salicilanilida (compuesto 100)	0,0025 %
ácido 5-hidroxi-2-[(2E)-3-(4-hidroxifenil)prop-2-enoil]amino}benzoico (compuesto 7)	0,005 % (= 50 ppm)
ácido 2-[(2E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-enoil]amino}benzoico (compuesto 9)	0,005 %
ácido 2-[(2E)-3-(3,4-dihidroxifenil)prop-2-enoil]amino}benzoico (compuesto 2)	0,005 %
ácido 2-[(3-(4-hidroxifenil)propanoil]amino}benzoico (compuesto 8)	0,005 %
ácido 2-[(3,4-dihidroxibenzoil)amino]benzoico (compuesto 20)	0,005 %
ácido 5-hidroxi-2-[(2E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-enoil]amino}benzoico (compuesto 4)	0,01 % (= 100 ppm)
ácido 5-hidroxi-2-[(2E)-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-enoil]amino}benzoico (compuesto 13)	0,01 %

(continuación)

ácido 4-hidroxí-2-[(4-hidroxibenzoil)amino]benzoico (compuesto 75)	0,01 %
--	--------

Otros compuestos conocidos como con eficacia antimicrobiana, tales como eugenol y timol, reprimieron con concentración de empleo del 0,1 % asimismo la formación de fetidez oral en este ensayo, pero tenían la desventaja del olor propio muy evidente.

Ejemplo 2: determinación de la concentración inhibidora mínima

La concentración inhibidora mínima (CIM) se determinó de forma ilustrativa para ácido 2-(benzoilamino)benzoico (compuesto 27) en el ensayo de dilución en serie frente a distintos gérmenes orales. El resultado se representa en la siguiente tabla:

Organismo	CIM [ppm]	Tipo
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	500	bacteriostático
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1000	bactericida
<i>Prevotella intermedia</i>	500	bacteriostático
<i>Prevotella intermedia</i>	1000	bactericida
<i>Staphylococcus aureus</i>	500	bactericida
<i>Veillonella parvula</i>	250	bactericida

Se comprobó también un efecto bactericida frente a los gérmenes causantes de fetidez oral *Fusobacterium nucleatum* y *Prevotella intermedia*.

Frente a los gérmenes *Candida albicans*, *Aspergillus niger* o incluso *Escherichia coli*, que no están relacionados con la fetidez oral, por ejemplo el compuesto 10 a emplear de acuerdo con la invención (avenantramida D) con una dosificación de 1000 ppm no mostró ningún efecto.

Ejemplos de formulación

F1: crema dentífrica en gel con eficacia frente a fetidez oral

	I (%)	II (%)	III (%)
Carboximetilcelulosa de Na	0,40	0,40	0,40
Sorbitol 70 % en agua	72,00	72,00	72,00
Polietilenglicol (PEG) 1500	3,00	3,00	3,00
Sacarinato de Na	0,07	0,07	0,07
Fluoruro de Na	0,24	0,24	0,24
Éster de etilo de ácido <i>p</i> -hidroxibenzoico (PHB)	0,15	0,15	0,15
Aroma	1,0	1,00	1,00
Ácido 2-[(3-hidroxibenzoil)amino]benzoico (compuesto 28)	0,025	0,06	0,10
Ácido silícico abrasivo	11,00	11,00	11,00
Ácido silícico espesante	6,00	6,00	6,00
Dodecilsulfato sódico (SDS)	1,40	1,40	1,40
Agua destilada	hasta 100,00	hasta 100,00	hasta 100,00

F2: crema dentífrica contra placa con eficacia contra fetidez oral

	I (%)	II (%)	III (%)
Carboximetilcelulosa de Na	1,00	1,00	1,00
Glicerol	12,50	12,50	12,50
Sorbitol 70 % en agua	29,00	29,00	29,00
Sacarinato de Na	0,20	0,20	0,20
Fluoruro de Na	0,22	0,22	0,22
Ácido azacicloheptan-2,2-difosfórico, sal disódica	1,00	1,00	1,00
Bromoclorofeno	0,10	0,10	0,10
Aroma de menta piperita	1,10	1,10	1,10
Salicilanilida (compuesto 100)	0,025	0,08	0,15
Ácido silícico abrasivo	15,00	15,00	15,00
Ácido silícico espesante	5,00	5,00	5,00
Dodecilsulfato sódico (SDS)	1,50	1,50	1,50
Agua destilada	hasta 100,00	hasta 100,00	hasta 100,00

F3: crema dentífrica contra placa con eficacia contra fetidez oral

	I (%)	II (%)	III (%)
Carragenano	0,90	0,90	0,90
Glicerol	15,00	15,00	15,00
Sorbitol 70 % en agua	25,00	25,00	25,00
PEG 1000	3,00	3,00	3,00
Fluoruro de Na	0,24	0,24	0,24
Difosfato de tetrapotasio	4,50	4,50	4,50
Difosfato tetrasódico	1,50	1,50	1,50
Sacarinato de Na	0,40	0,40	0,40
Ácido silícico de precipitación	20,00	20,00	20,00
Dióxido de titanio	1,00	1,00	1,00
Éster de metilo de PHB	0,10	0,10	0,10
Aroma de hierbabuena	1,10	1,10	1,10
Ácido 2-(bencilamino)benzoico (compuesto 27)	0,025	0,06	0,10
Dodecilsulfato sódico	1,30	1,30	1,30
Agua destilada	hasta 100,00	hasta 100,00	hasta 100,00

F4: crema dentífrica frente a dientes sensibles con eficacia contra fetidez oral

	I (%)	II (%)	III (%)
Carboximetilcelulosa de Na	0,70	0,70	0,70
Goma xantana	0,50	0,50	0,50
Glicerol	15,00	15,00	15,00
Sorbitol 70 % en agua	12,00	12,00	12,00
Nitrato de K	5,00	5,00	5,00
Monofluorofosfato de Na	0,80	0,80	0,80
Éster de metilo de PHB	0,15	0,15	0,15
Éster de propilo de PHB	0,05	0,05	0,05
Sacarinato de Na	0,20	0,20	0,20
Aroma	1,00	1,00	1,00
Ácido 2-(bencilamino)benzoico (compuesto 27)	0,025	0,06	0,10
Carbonato de Ca	35,00	35,00	35,00
Dióxido de silicio	1,00	1,00	1,00
Dodecilsulfato sódico (SDS)	1,50	1,50	1,50
Agua destilada	hasta 100,00	hasta 100,00	hasta 100,00

F5: crema dentífrica frente a dientes sensibles con eficacia contra fetidez oral

	I (%)	II (%)	III (%)
Hidroxietilcelulosa	1,40	1,40	1,40
Goma guar	0,60	0,60	0,60
Glicerol	18,00	18,00	18,00
Sorbitol 70 % en agua	12,00	12,00	12,00
Sacarinato de Na	0,35	0,35	0,35
Colorante	0,01	0,01	0,01
Éster de metilo de PHB	0,15	0,15	0,15
Éster de propilo de PHB	0,04	0,04	0,04
Cloruro de Sr	10,50	10,50	10,50
Aroma de canela	1,20	1,20	1,20
Ácido 2-[(3-hidroxi-4-metoxibenzoil)amino]benzoico (compuesto 23)	0,025	0,10	0,18
Ácido silícico de precipitación	15,00	15,00	15,00
Dióxido de silicio	1,60	1,60	1,60
Dodecilsulfato sódico	1,30	1,30	1,30
Agua destilada	hasta 100,00	hasta 100,00	hasta 100,00

F6: colutorio listo para el uso con fluoruro y eficacia contra fetidez oral

	I (%)	II (%)	III (%)
Etanol	7,00	7,00	7,00
Glicerol	12,00	12,00	12,00
Fluoruro de Na	0,05	0,05	0,05
Pluronic F-127 [®] (BASF, sustancia con actividad superficial)	1,40	1,40	1,40
Tampón fosfato de Na pH 7,0	1,10	1,10	1,10
Ácido sórbico	0,20	0,20	0,20
Sacarinato de Na	0,10	0,10	0,10
Aroma de menta piperita	0,15	0,15	0,15
Ácido 2-(bencilamino)benzoico (compuesto 27)	0,01	0,02	0,03
Colorante	0,01	0,01	0,01
Agua destilada	hasta 100,00	hasta 100,00	hasta 100,00

F7: concentrado de colutorio con eficacia contra fetidez oral

	I (%)	II (%)	III (%)
Etanol al 95 %	80,00	80,00	80,00
Ciclamato de Na	0,15	0,15	0,15
Aroma de canela	3,50	3,50	3,50
Colorante	0,01	0,01	0,01
Ácido 2-[[[(2E)-3-fenilprop-2-enil]amino]benzoico (compuesto 102)	0,50	1,0	3,0
Agua destilada	hasta 100,00	hasta 100,00	hasta 100,00

5 F8: chicle contra fetidez oral

	I (%)	II (%)	III (%)
Base de chicle	21,00	21,00	21,00
Jarabe de glucosa	16,50	16,50	16,50
Glicerol	0,50	0,50	0,50
Azúcar en polvo	60,45	60,40	60,30
Aroma de hierbabuena	1,50	1,50	1,50
Ácido 2-(bencilamino)benzoico (compuesto 27)	0,05	0,15	0,35

F9: chicle sin azúcar contra fetidez oral

	I (%)	II (%)	III (%)
Base de chicle	30,00	30,00	30,00
Sorbitol, polvo	38,45	38,40	38,30
Palatinit	9,50	9,50	9,50
Xilitol	2,00	2,00	2,00
Manitol	3,00	3,00	3,00
Aspartamo	0,10	0,10	0,10
Acesulfamo K	0,10	0,10	0,10
Emulgum / emulsionante	0,30	0,30	0,30
Sorbitol 70 % en agua	14,00	14,00	14,00
Glicerol	1,00	1,00	1,00
Aroma de canela-mentol	1,50	1,50	1,50
Ácido 2-(bencilamino)benzoico (compuesto 27)	0,05	0,10	0,20

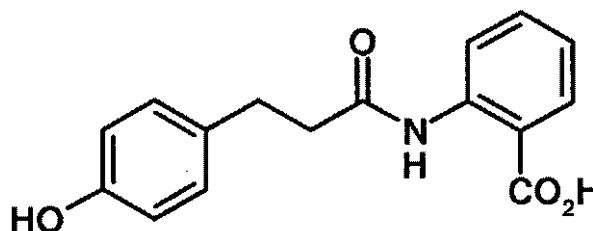
F10: cápsula de gelatina contra fetidez oral para el consumo directo

	I (%)	II (%)	III (%)
Envuelta de gelatina:			
Glicerol	2,014	2,014	2,014
Gelatina 240 Bloom	7,91	7,91	7,91
Sucralosa	0,065	0,065	0,065
Rojo allura	0,006	0,006	0,006
Azul brillante	0,005	0,005	0,005
Composición del núcleo:			
Aceite vegetal, triglicérido	82,0	74,0	60,0
Aroma B	7,75	15,0	25,0
Ácido 2-(bencilamino)benzoico (compuesto 27)	0,25	1,0	5,0
A este respecto, el aroma B tenía la siguiente composición (indicaciones respectivamente en % en peso): 0,1 % de polvo de neotamo, 0,05 % de aspartamo, 29,3 % de aceite de menta arvensis, 29,3 % de aceite de menta piperita Willamette, 2,97 % de sucralosa, 2,28 % de triacetina, 5,4 % de tartrato de dietilo, 12,1 % de aceite de menta yakima, 0,7 % de etanol, 3,36 % de carbonato de 2-hidroxietilmentilo, 3,0 % de carbonato de 2-hidroxipropilmentilo, 0,27 % de vanilina, 5,5 % de D-limoneno, 5,67 % de acetato de L-mentilo.			

- 5 La cápsula de gelatina adecuada para el consumo directo tenía un diámetro de 5 mm, la proporción en peso del material de núcleo al material de envuelta se encontraba en 90:10. La cápsula se abría en la boca en el intervalo de menos de 10 segundos y se disolvía por completo en el intervalo de menos de 50 segundos.

La intensificación sinérgica de la eficacia de mitigación del prurito de las combinaciones de principio activo de acuerdo con la invención que contenían (a) un compuesto o compuestos de fórmula 1A y (b) uno o varios principios activos refrescantes se obtiene de los estudios *in vivo* en seres humanos descritos a continuación ("ensayo de punción cutánea").

- 5 Ejemplo 3: "ensayo de punción cutánea" humano para la comprobación de la eficacia sinérgica reforzada de combinaciones compuestas de un principio activo que mitiga el prurito (dihidroavenantramida D; CARN: 697235-49-7; ácido benzoico, 2-[[3-(4-hidroxifenil)-1-oxopropil]amino]-(9Cl)) y un principio activo refrescante lactato de mentilo (nombre comercial: Frescolat®ML)



- 10 Fórmula estructural: dihidroavenantramida D (= compuesto 8)

Descripción del procedimiento de ensayo:

Los exámenes se llevaron a cabo en 10 personas de ensayo (5 áreas de ensayo en el lado interno del antebrazo; 1 x sin tratar + 4 superficies de aplicación para 4 muestras)

Muestras:

- 15 1. Formulación de placebo
2. Producto A: como formulación de placebo que contiene adicionalmente el 1 % en peso de lactato de mentilo;
3. Producto B: como formulación de placebo que contiene adicionalmente el 0,05 % en peso de dihidroavenantramida D;
- 20 4. Producto C: como formulación de placebo que contiene adicionalmente el 0,025 % en peso de dihidroavenantramida D y el 0,5 % en peso de Frescolat ML

Realización de ensayo:

- Una cantidad definida de una solución de cloruro de histamina (HAL Allergie GmbH, Düsseldorf; concentración: 10 mg/ml) se aplicó sobre la piel del lado interno del antebrazo. A continuación se arañó ligeramente de forma superficial la piel con una lanceta especial (Feather Safety Razor; LTD Medical Division, Japón). Por ello, en el intervalo de 5 minutos se generó un intenso prurito. A continuación se aplicaron la formulación de placebo así como los productos A-C (cantidad: 2 mg/cm²). La influencia de los productos A-C sobre la mitigación del prurito en relación con el área no tratada y con el placebo se estableció después de 90'. En este caso se produjo la realización del ensayo en condiciones normalizadas (20 °C +/- 1 %; humedad del aire: 50 % +/- 5 %).

Resultados:

- 30 1. Los productos A-C condujeron, frente al área no tratada y frente a la formulación de placebo sin principio activo, a una reducción significativamente más intensa del prurito (Figura 1)
2. El producto C mostró frente a los productos A y B la mayor reducción del prurito (Figura 1).

- El estudio humano de ensayo de punción cutánea *in vivo* demuestra de forma ilustrativa que mediante la combinación de amidas de ácido antranílico de fórmula general 1A con principios activos refrescantes se consigue una mayor reducción del prurito. Para el producto C se pudo observar, en comparación con los productos A y B, una reducción significativamente más intensa del prurito (Figura 1). La reducción del prurito a este respecto superó a los valores de reducción a esperar de forma meramente aditiva, por lo que se demuestra, inequívocamente, un efecto sinérgico del producto C que contiene el 0,5 % en peso de Frescolat ML y el 0,025 % en peso de dihidroavenantramida D (compuesto 8). Asimismo se pudo comprobar una intensificación sinérgica de la reducción del enrojecimiento del producto C frente a los productos A y B en el marco del experimento.

La intensificación sinérgica de la eficacia de la combinación de principios activos de acuerdo con la invención, compuesta de un principio activo refrescante y un principio activo antipruriginoso, se puede comprobar basándose en los datos sensoriales existentes mediante la ecuación de Kull (F. C. Kull y col.; Applied Microbiology vol. 9, p. 538-541 (1961); David C. Steinberg; Cosmetics & Toiletries vol. 115 (Nº 11), p. 59-62; noviembre 2000; para el

procedimiento de cálculo véase también la tabla 10). La ecuación de Kull permite comparar las sustancias puras y las mezclas de principio activo preparadas a partir de esto en relación con su eficacia antipruriginosa. En este caso se determina el denominado índice de sinergia (IS) que representa una medida de una eficacia sinérgica, pero también eventualmente antagónica, de una mezcla antipruriginosa. Es evidente un efecto sinérgico cuando el valor de IS establecido es menor de 1. Si se calcula un IS de exactamente 1, por el contrario existe un efecto meramente aditivo de dos productos antipruriginosos. Con un valor de IS mayor de 1 existe por el contrario un efecto antagónico (frecuentemente indeseado).

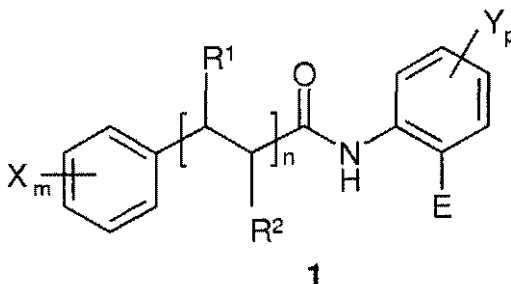
A continuación se representa a modo de ejemplo el cálculo del valor de IS para el tratamiento con una mezcla compuesta de lactato de mentilo y dihidroavenantramida D después de una fase de incubación de 90 minutos. El IS calculado de 0,066 muestra claramente que la mezcla compuesta de lactato de mentilo y dihidroavenantramida D representa una combinación de principio activo muy sinérgica.

Tabla 1: cálculo del índice de sinergia (IS) de una mezcla de lactato de mentilo/dihidroavenantramida D (producto C) compuesta del principio activo refrescante comparativo (A) y el principio activo antipruriginoso comparativo dihidroavenantramida D (producto B)

	A	B	C
	Lactato de mentilo (Frescolate ML) 1 % en peso	Dihidroavenantramida D 0,05 % en peso	Lactato de mentilo (0,5 % en peso) + dihidroavenantramida D (0,025 % en peso)
Mitigación del prurito (escala de intensidad: 0 - 2) 2 = intenso prurito 0 = prurito débil	0,5	0,6	0,3
Ecuación de Kull: $IS = CxD/A + CxE/B$			
Mitigación de prurito producto A	0,5		
Mitigación de prurito producto B	0,6		
Mitigación de prurito producto C	0,3		
D: parte de A en C	0,5		
E: parte de B en C	0,5		
IS: índice de sinergia	0,55		
Bibliografía : índice de sinergia:			
D. C. Steinberg; Cosmetics & Toiletries 115 (11); p. 59-62 (2000)			
F. C. Kull y col.; Applied Microbiology 9; p. 538-541 (1961)			

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula 1 o de una mezcla de dos o varios compuestos diferentes de fórmula 1



aplicándose para el compuesto de fórmula 1 o cada compuesto de fórmula 1 en la mezcla:

- 5 $m = 0, 1, 2$ o 3 ,
 $p = 0, 1$ o 2 ,
 $n = 0, 1$ o 2 ,
 significando con $n = 1$ o 2 respectivamente por pares R^1 y R^2 respectivamente H o, conjuntamente, otro enlace químico,
 10 significando con $m = 1, 2$ o 3 cada X, independientemente de los demás, OH, Oalquilo u Oacilo,
 significando con $p = 1$ o 2 cada Y, independientemente de los demás, OH, Oalquilo u Oacilo,
 significando $E = H$ o un resto $-COOR^3$,
 $R^3 = H$ o alquilo, refiriéndose $R^3 = H$ también a las correspondientes sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables
 15 para la preparación de un agente con efecto antimicrobiano,
 siendo el agente un agente (i) para inhibir y/o evitar el crecimiento y/o para destruir organismos causantes de fetidez oral y/o (ii) para combatir o evitar fetidez oral.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, estando seleccionados los microorganismos causantes de fetidez oral del grupo compuesto de: especies de *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Porphyromonas*,
 20 *Prevotella*, *Treponema* y *Veillonella*.

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, aplicándose para el o uno de los compuestos de fórmula 1:

$n = 1$ o 2 y la suma $p + m > 0$
 y/o $p + m > 0$ y X o Y está seleccionado al menos una vez del grupo compuesto de OH y Oacilo.

4. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, aplicándose para el o uno de los compuestos de fórmula 1:

- 25 $n=1$,
 $p+m \geq 2$,
 a condición de que X e Y estén seleccionados, conjuntamente, al menos dos veces del grupo compuesto de OH y Oacilo.

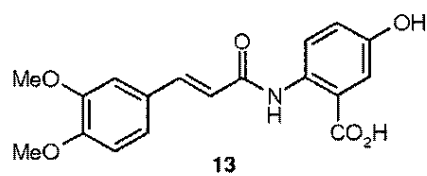
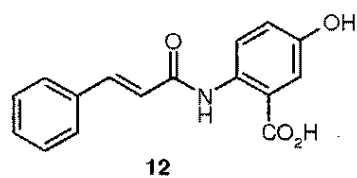
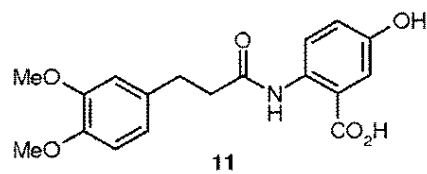
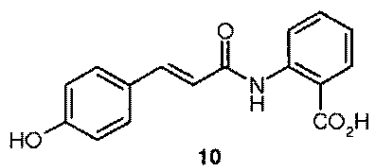
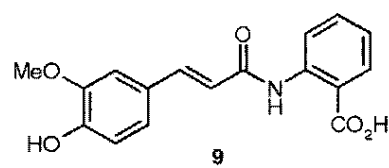
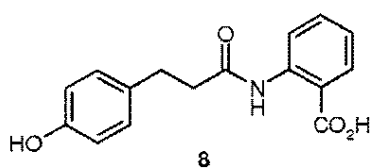
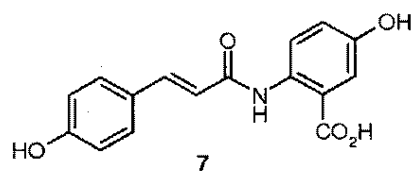
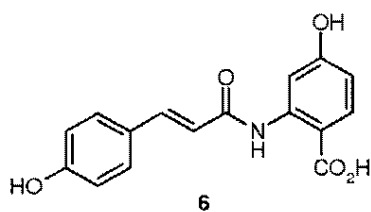
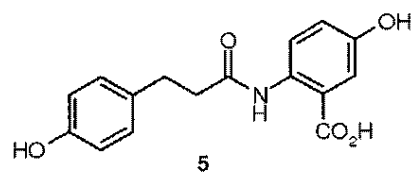
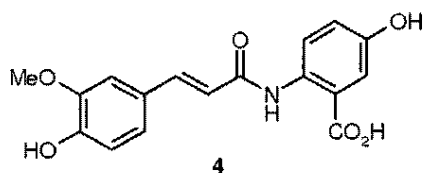
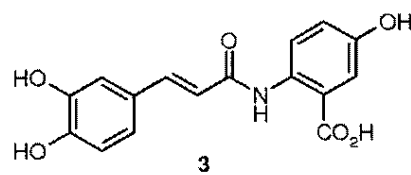
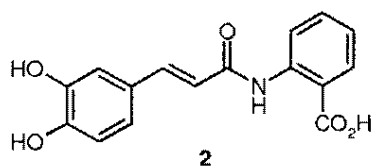
5. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, aplicándose para el o uno de los compuestos de fórmula 1:

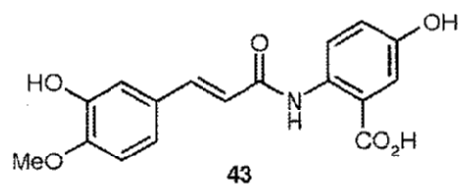
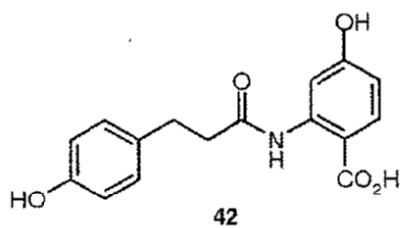
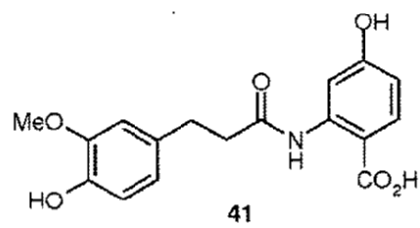
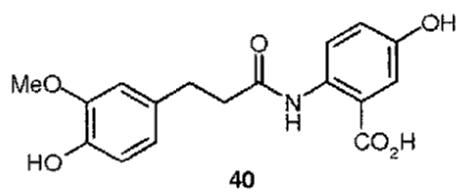
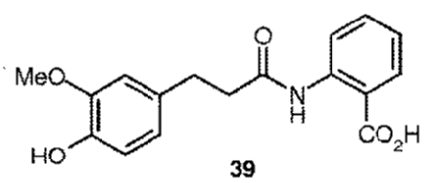
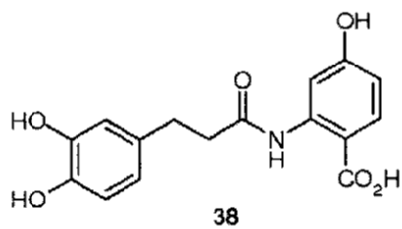
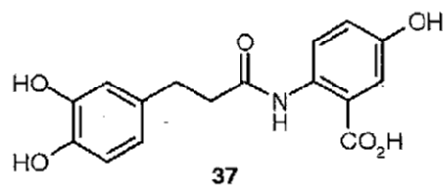
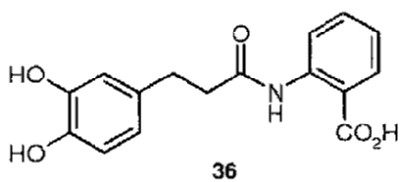
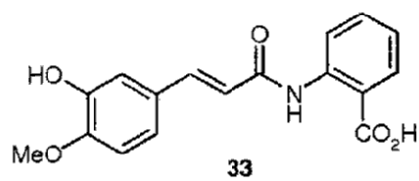
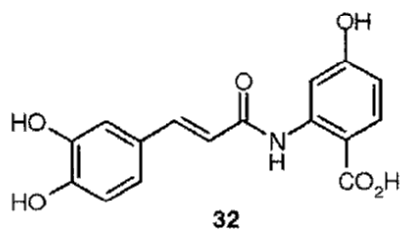
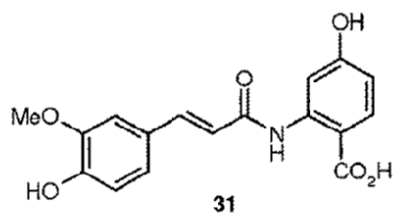
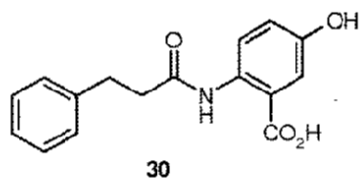
- 30 $n=1$,
 $m = 1, 2$ o 3 ,
 a condición de que X esté seleccionado al menos una vez del grupo que está compuesto de OH u Oacilo y/o
 $p = 1$ o 2 ,
 35 a condición de que Y esté seleccionado al menos una vez del grupo que está compuesto de OH y/u Oacilo.

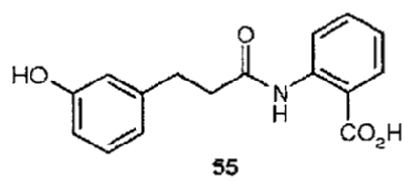
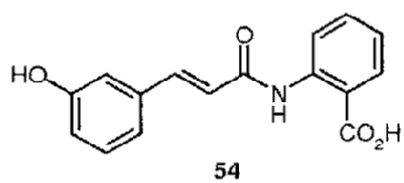
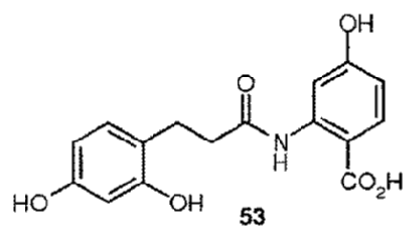
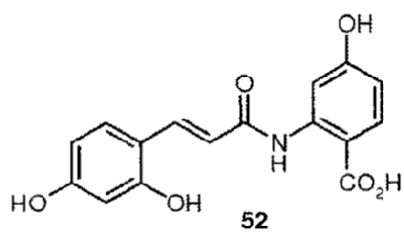
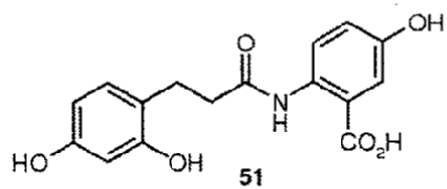
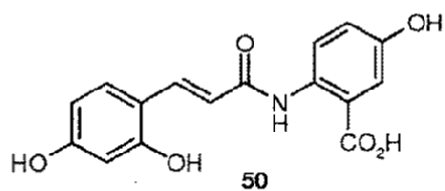
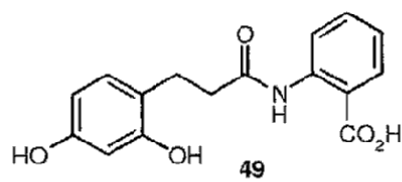
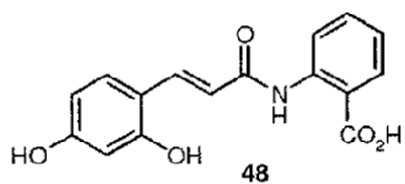
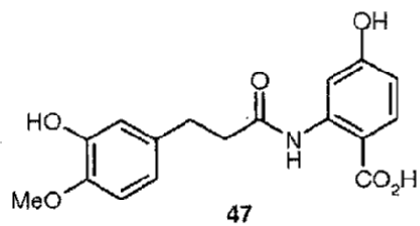
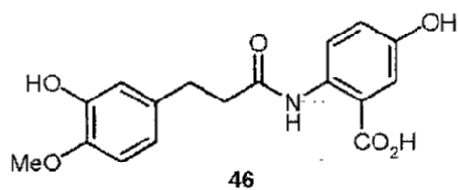
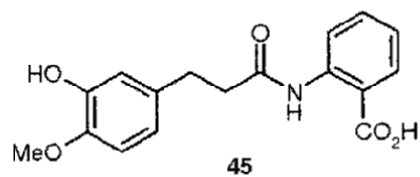
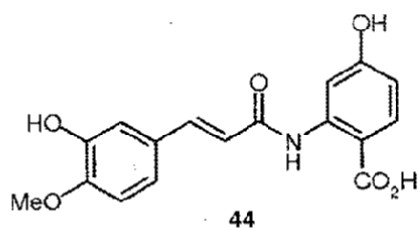
6. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, aplicándose para el o uno de los compuestos de fórmula 1:

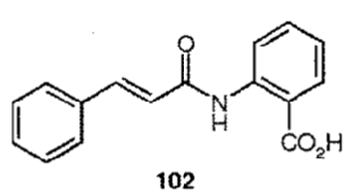
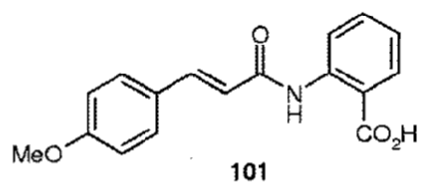
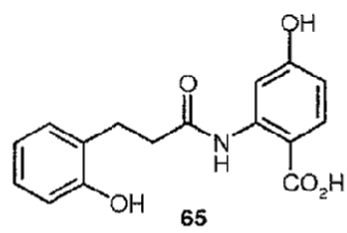
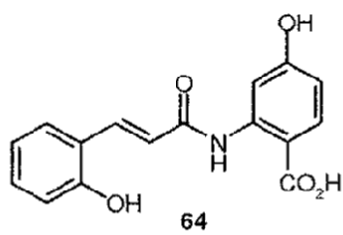
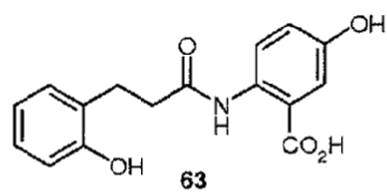
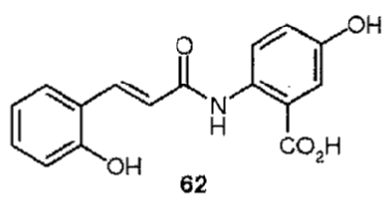
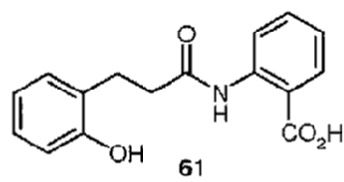
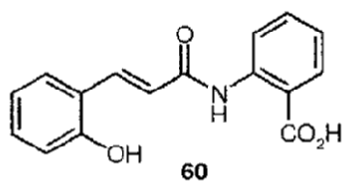
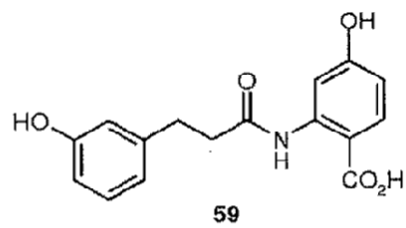
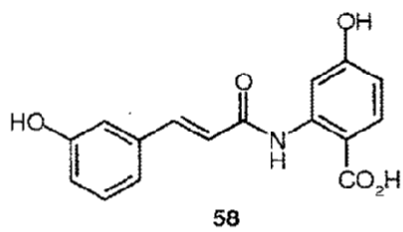
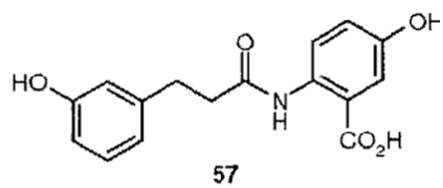
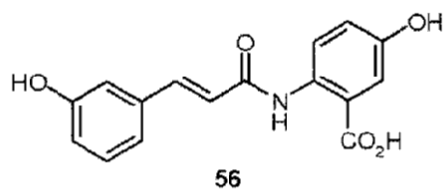
- $n=1$
 y
 40 R^1 y R^2 significan respectivamente H o, conjuntamente, otro enlace químico.

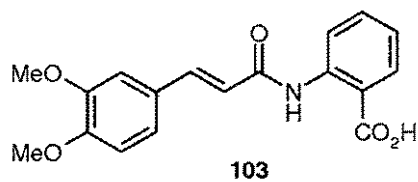
7. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, estando seleccionado el o uno de los compuestos de fórmula 1 del grupo compuesto de:











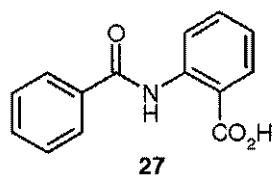
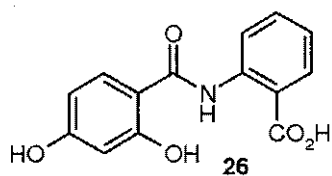
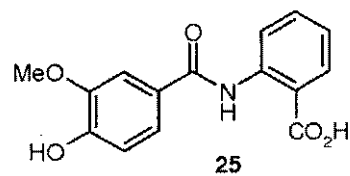
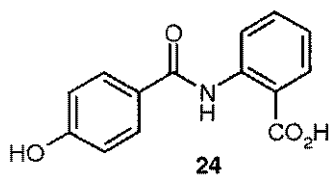
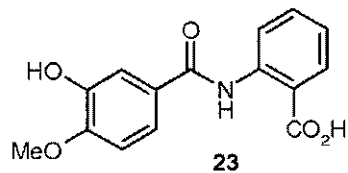
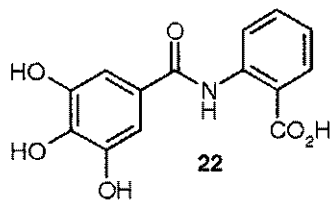
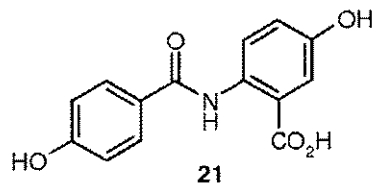
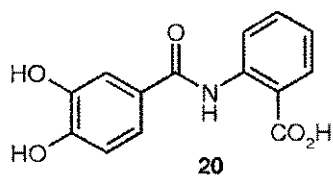
8. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, aplicándose para el o uno de los compuestos de fórmula 1:

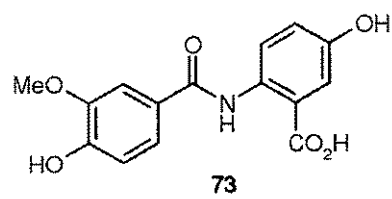
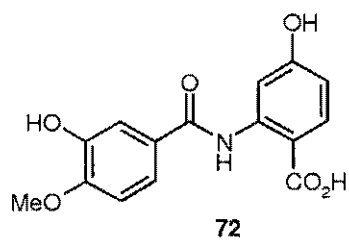
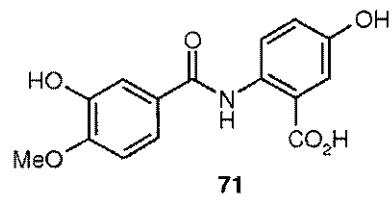
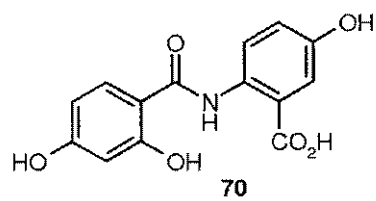
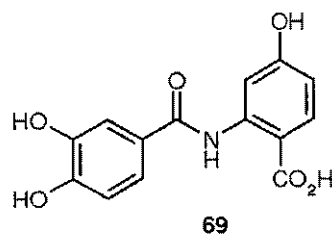
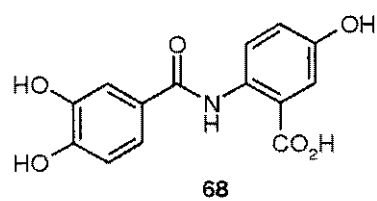
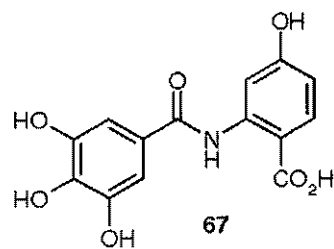
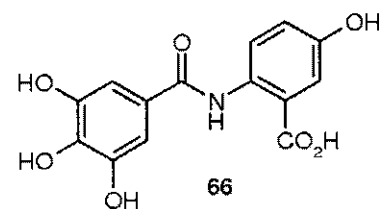
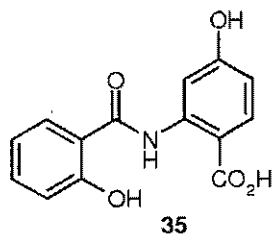
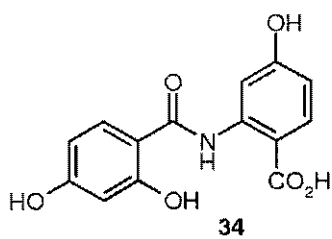
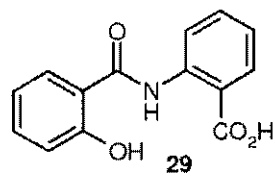
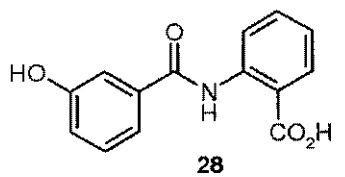
$n = 0$.

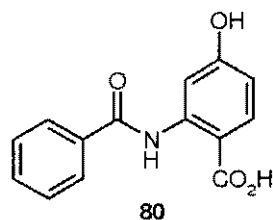
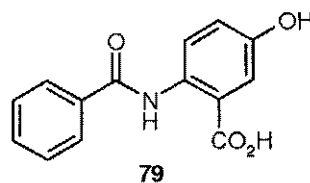
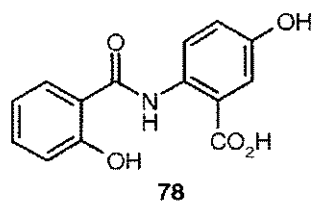
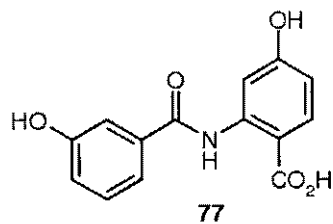
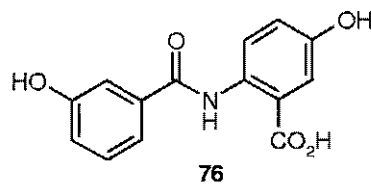
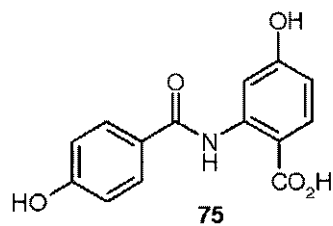
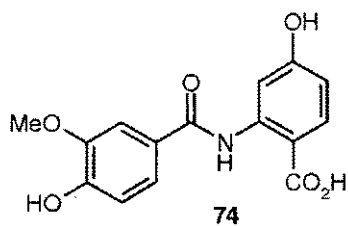
9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, aplicándose para el o uno de los compuestos de fórmula 1:

5 $m + p > 2$,
a condición de que al menos dos de los sustituyentes X e Y estén seleccionados del grupo compuesto de OH y Oacilo.

10. Uso de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, estando seleccionado el o uno de los compuestos de fórmula 1 del grupo compuesto de:



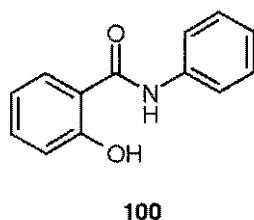




11. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, aplicándose para el o uno de los compuestos de fórmula 1:

5
 $n=0$,
 $m=1$,
 $p=0$,
 $X=OH$ y
 $E=H$.

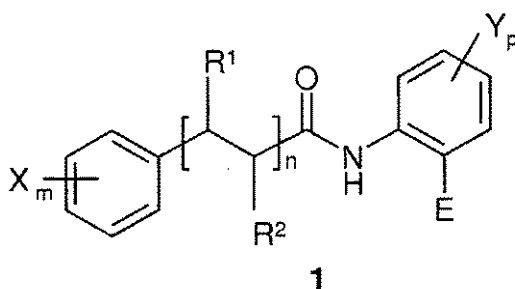
12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, siendo el o uno de los compuestos el de fórmula 100:



10 13. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, 8 y 9, aplicándose:

$R^3 = CH_3$ o alquilo lineal o ramificado con 2 a 30 átomos de C.

14. Producto para la higiene bucal que comprende un compuesto de fórmula 1 o una mezcla que comprende dos o varios compuestos de fórmula 1



aplicándose para el compuesto de fórmula 1 o cada compuesto de fórmula 1 en la mezcla:

$m = 0, 1, 2$ o 3 ,

$p = 0, 1$ o 2 ,

$n = 0, 1$ o 2 ,

significando con $n = 1$ o 2 respectivamente por pares R^1 y R^2 respectivamente H o, conjuntamente, otro enlace químico,

significando con $m = 1, 2$ o 3 cada X, independientemente de los demás, OH, Oalquilo u Oacilo,

significando con $p = 1$ o 2 cada Y, independientemente de los demás, OH, Oalquilo u Oacilo,

significando $E = H$ o un resto $-COOR^3$,

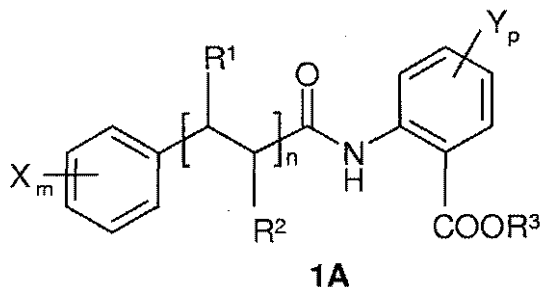
$R^3 = H$ o alquilo, refiriéndose $R^3 = H$ también a las correspondientes sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables

en una cantidad suficiente para combatir y/o evitar fetidez oral,

estando seleccionado el producto del grupo compuesto de cremas dentífricas, pastas dentífricas, geles dentífricos, pastillas para chupar, comprimidos para chupar, caramelos, chicles, caramelos blandos y chicles para el cuidado dental.

15. Colutorio que comprende una mezcla que comprende o que está compuesta de:

(a) uno o varios compuestos de fórmula 1 A,



aplicándose para el compuesto o cada compuesto de fórmula 1 A:

$m = 0, 1, 2$ o 3 ,

$p = 0, 1$ o 2 ,

$n = 0, 1$ o 2 ,

significando con $n = 1$ o 2 respectivamente por pares R^1 y R^2 respectivamente H o, conjuntamente, otro enlace químico;

significando con $m = 1, 2$ o 3 cada X, independientemente de los demás, OH, Oalquilo u Oacilo,

significando con $p = 1$ o 2 cada Y, independientemente de los demás, OH, Oalquilo u Oacilo,

$R^3 = H$ o alquilo, refiriéndose $R^3 = H$ también a las correspondientes sales y los solvatos cosmética o farmacéuticamente aceptables

(b) uno o varios principios activos refrescantes,

ascendiendo el valor de pH del colutorio a pH 6,5 a 8.

Ensayo de punción cutánea/Intensidad de prurito

Producto A: 1 % de lactato de mentilo;

Producto B: 0,05 % de dihidroavenantramida D;

Producto C: 0,5 % de lactato de mentilo + 0,025 % de dihidroavenantramida D

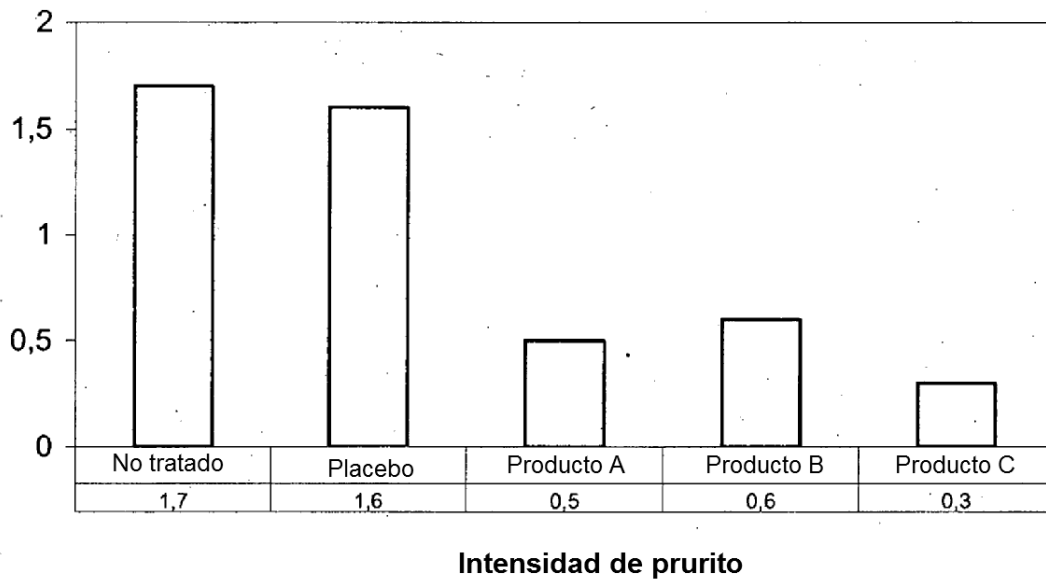


Fig. 1