

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 230**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 8/19</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/24</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/34</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/42</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/49</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/55</b>	(2006.01)
<b>A61Q 11/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2009 PCT/US2009/057785**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.05.2010 WO10059289**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2009 E 09792822 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2346475**

54 Título: **Composiciones para la higiene personal que proporcionan una sensación refrescante mejorada**

30 Prioridad:

**20.11.2008 US 274467**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.07.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HAUGHT, JOHN, CHRISTIAN;  
GLANDORF, WILLIAM, MICHAEL;  
JOHNSON, CHRISTINE, LULA y  
SANKER, LOWELL, ALAN**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

ES 2 626 230 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones para la higiene personal que proporcionan una sensación refrescante mejorada

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a composiciones para el cuidado bucal que contienen un sistema saborizante que comprende una o más sustancias refrescantes no mentoladas seleccionadas de glicerol acetal de mentona, N-(4-cianometilfenil)-p-mentanocarboxamida y mezclas de los mismos, en donde la sensación de frescor agradable proporcionada por la sustancia refrescante se mejora en términos de una rápida presentación, mayor intensidad o impacto y/o mayor duración, mejorando así el aspecto y la aceptabilidad de las composiciones por parte de los consumidores. Especialmente en el caso de los productos para el cuidado bucal, las características de sabor y de sensación en boca son importantes no solamente en términos de la aceptabilidad para el consumidor sino también para un uso consistente, ya que dichos productos pueden suponer un tiempo de residencia bastante largo en la boca y un uso repetido para la máxima eficacia.

**Antecedentes de la invención**

Los productos para el cuidado bucal como, por ejemplo, dentífrico y enjuague bucal son usados de forma cotidiana por los consumidores como parte de sus rutinas de higiene para el cuidado bucal. Es bien sabido que los productos de cuidado bucal pueden proporcionar ventajas tanto terapéuticas como de higiene cosmética a los consumidores. Las ventajas terapéuticas incluyen la prevención de la caries, que se obtiene de forma típica mediante el uso de diversas sales fluoruro; prevención de la gingivitis mediante el uso de un agente antimicrobiano tal como triclosano, fluoruro estannoso, o aceites esenciales; o control de la hipersensibilidad mediante el uso de ingredientes tales como cloruro de estroncio o nitrato potásico. Las ventajas cosméticas proporcionadas por los productos para el cuidado bucal incluyen el control de la placa y de la formación de cálculos, retirada y prevención de las manchas dentales, blanqueamiento dental, frescor del aliento, y mejoras globales en la impresión de tacto bucal que se pueden caracterizar en su conjunto como estética del tacto bucal. Los cálculos y la placa junto con factores de comportamiento y ambientales dan lugar a la formación de manchas dentales que afectan negativamente al aspecto estético de los dientes. Entre los patrones de conducta y factores ambientales que contribuyen a la formación de manchas en los dientes se incluyen el uso regular de café, té, refrescos de cola o productos de tabaco, y también el uso de diversos productos de consumo oral que contienen ingredientes que favorecen la formación de manchas tales como los agentes antimicrobianos catiónicos y las sales de metal.

Por lo tanto, el cuidado bucal diario en el hogar requiere el uso de productos con múltiples ingredientes que funcionan mediante diferentes mecanismos para proporcionar el intervalo completo de ventajas terapéuticas y estéticas, incluidas ventajas anticaries, antimicrobianas, anti gingivitis, antiplaca, anticálculos y antierosión, así como ventajas frente al mal olor, para proporcionar frescor en la boca, eliminación de manchas, control de manchas y blanqueado dental. Para que los productos para el cuidado bucal para uso diario como, por ejemplo, dentífrico y enjuagues bucales proporcionen un cuidado bucal completo, es necesario combinar sustancias activas y aditivos, muchos de los cuales tienen la desventaja de causar ventajas estéticas negativas durante el uso, en particular sabor y sensaciones desagradables y fomento de la aparición de manchas. El sabor desagradable y las sensaciones de la boca se han descrito como uno o más aspectos amargos, metálicos, astringentes, salados, agentes insensibilizantes, escozor, quemazón, picor, e incluso irritantes. Entre los ingredientes típicos para el uso para el cuidado bucal asociados con estas desventajas estéticas se incluyen agentes antimicrobianos como, por ejemplo, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, sales de estaño y de cinc; agentes blanqueantes de los dientes como, por ejemplo, los peróxidos; agentes antisarro como, por ejemplo, pirofosfato, tripolifosfato y hexametáfosfato; y excipientes como, por ejemplo, bicarbonato sódico y tensioactivos. Para aliviar las desventajas estéticas ocasionadas por estos ingredientes, los productos para el cuidado bucal se formulan de forma típica con agentes saborizantes, edulcorantes y sustancias refrescantes para proporcionarles el mejor sabor posible y proporcionar una experiencia agradable. Especialmente, es deseable que los productos para el cuidado bucal proporcionen una sensación regeneradora durante y después del uso.

Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona composiciones para el cuidado bucal que comprenden un sistema saborizante que comprende componentes de sabor tradicionales combinados con una o con una mezcla de sustancias químicas refrescantes, en donde la sensación refrescante y regeneradora proporcionada por la o las sustancias refrescantes se potencia en términos de presentación, intensidad o impacto y/o duración.

**Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a productos para la higiene personal previstos para usar en la cavidad oral y a composiciones de agente saborizante para usar en dichos productos para la higiene personal, que comprenden una o más sustancias refrescantes no mentoladas con actividad mejorada. En una realización, la invención proporciona composiciones para el cuidado bucal que comprenden (a) una composición saborizante que comprende una o más sustancias refrescantes no mentoladas seleccionadas de glicerolacetato de mentona, N-(4-cianometilfenil)-p-mentanocarboxamida y mezclas de los mismos y, de forma opcional, uno o más ingredientes saborizantes adicionales,

(b) una fuente de iones calcio seleccionada de haluros de calcio, nitrato de calcio, nitrito de calcio, fosfato de calcio, pirofosfato de calcio, polifosfato de calcio, sulfato de calcio, carbonato de calcio, hipoclorito de calcio, formiato de calcio, acetato de calcio, citrato de calcio, lactato de calcio, maleato de calcio, gluconato de calcio, tartrato de calcio, glicerofosfato de calcio, butirato de calcio, isobutirato de calcio, oxalato de calcio, péptido de calcio, fosfopéptido de calcio, óxidos de calcio o hidróxidos de calcio, en donde la relación de calcio a sustancia refrescante es de al menos aproximadamente 0,5 a 1 y  
 5 (c) un vehículo oralmente aceptable.

Además, la invención proporciona composiciones para el cuidado bucal que comprenden

(a) una composición saborizante que comprende una mentanocarboxamida como sustancia refrescante no mentolada,  
 10 (b) un agente de transporte de calcio seleccionado de un fitato; un monoéster, diéster o triéster de fosfato orgánico, un policarboxilato; metal alcalino, metal alcalinotérreo o sales de amonio de los mismos y mezcla de los mismos, a un nivel de al menos un 0,1 % en peso de la composición, y  
 15 (c) un vehículo oralmente aceptable.

Tras la aplicación a la cavidad oral, las composiciones para el cuidado bucal de la presente invención proporcionan una presentación inmediata de sensación refrescante que dura más de aproximadamente 15 minutos, proporcionando así una sensación de limpieza y de boca fresca duradera e induciendo al usuario a utilizar de forma consistente y repetida las composiciones.

Estas y otras características, aspectos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes para el experto en la técnica a la vista de la siguiente descripción detallada.

#### Descripción detallada de la invención

Aunque la memoria descriptiva concluye con reivindicaciones que describen especialmente y reivindican de forma específica la invención, se cree que la presente invención se entenderá mejor a partir de la siguiente descripción.

Todos los porcentajes y los cocientes utilizados a continuación son en peso de la composición total, salvo que se indique de otra manera. Todos los porcentajes, cocientes y niveles de ingredientes citados en la presente memoria están basados en la cantidad real del ingrediente y no incluyen disolventes, cargas u otros materiales con los cuales se pueda combinar el ingrediente como un producto comercial, salvo que se indique lo contrario.

Todas las mediciones a las que se hace referencia en la presente memoria se llevan a cabo a 25 °C salvo que se indique lo contrario.

En la presente memoria, la palabra “que comprende” y sus variantes significan que pueden añadirse otras etapas y otros componentes que no afecten al resultado final. Estos términos abarcan los términos “que consiste en” y “que esencialmente consiste en”.

En la presente memoria, la palabra “incluye”, y sus variantes, deben considerarse como no limitativas, de modo que la enumeración de elementos de una lista no es excluyente de otros elementos que pueden también ser útiles en los materiales, composiciones, dispositivos, y métodos de esta invención.

En la presente memoria, las palabras “preferido”, “preferiblemente” y variantes se refieren a las realizaciones de la invención que proporcionan determinadas ventajas, bajo determinadas circunstancias. No obstante, otras realizaciones también pueden ser preferidas en las mismas u otras circunstancias. Además, la enumeración de una o más realizaciones preferidas no implica que otras realizaciones no sean útiles y no se prevé que excluyan otras realizaciones del alcance de la invención.

El término “composición para el cuidado bucal” significa un producto que, durante el uso habitual, no es intencionadamente ingerido para los fines de una administración sistémica de determinados agentes terapéuticos pero que se mantiene en la cavidad oral durante un tiempo suficiente para entrar en contacto prácticamente con todas las superficies dentales y/o tejidos bucales para los fines de la actividad oral. La composición para el cuidado bucal puede presentar diversas formas, incluidas pasta de dientes, dentífrico, gel dental, gel subgingival, colutorio, espuma, gominola, pastilla masticable, goma de mascar o producto para dentaduras postizas. La composición para el cuidado bucal también puede incorporarse sobre tiras o películas para su aplicación o unión directa a la superficie oral.

El término “dentífrico”, en la presente memoria, incluye formulaciones en pasta, gel o líquido, salvo que se indique lo contrario. La composición dentífrica puede ser una composición monofase o puede ser una combinación de dos o más composiciones dentífricas separadas. La composición dentífrica puede presentar cualquier forma deseada como, por ejemplo, con rayas profundas, con rayas superficiales, con múltiples capas, con gel alrededor de la pasta, o cualquier combinación de las mismas. Cada composición dentífrica de un dentífrico que comprende dos o más composiciones dentífricas separadas puede estar contenida en un compartimento físicamente separado de un dispensador para poder ser dispensadas una al lado de la otra.

El término “dispensador”, en la presente memoria, significa cualquier bomba, tubo o recipiente adecuado para dispensar composiciones tales como dentífricos.

5 El término “dientes”, en la presente memoria, se refiere a dientes naturales así como a dientes artificiales o prótesis dentales.

10 El término “vehículo o excipientes oralmente aceptables” incluye materiales seguros y eficaces y aditivos convencionales utilizados en composiciones para el cuidado bucal incluidos, aunque no de forma limitativa, fuentes de ion fluoruro, agentes anticálculos o antisarro, tampones, materiales abrasivos como, por ejemplo, sílice, sales bicarbonato de metales alcalinos, materiales espesantes, humectantes, agua, tensioactivos, dióxido de titanio, aromatizantes, agentes edulcorantes, xilitol, agentes colorantes, y mezclas de los mismos.

15 Las sustancias activas y otros ingredientes útiles en la presente invención pueden categorizarse o describirse en la presente memoria en función de su ventaja terapéutica y/o cosmética o de su modo de acción o función presupuesto. Sin embargo, se debe entender que la sustancia activa y otros ingredientes útiles en la presente invención, en algunos casos, pueden proporcionar más de una ventaja cosmética y/o terapéutica o actuar u operar mediante más de un modo de acción. Por consiguiente, las clasificaciones de la presente invención están hechas por comodidad de uso y no está previsto que se limiten a un ingrediente para la función o funciones especialmente descritas.

20 En la presente memoria, los términos “sarro” y “cálculos” se utilizan indistintamente y se refieren a biopelículas de placa dental mineralizada.

Los componentes opcionales de las composiciones de la presente invención se describen en los siguientes párrafos.

25 Sustancia o sustancias refrescantes

30 Las sustancias refrescantes o compuestos que tienen un efecto fisiológico refrescante en las superficies orales son ingredientes comunes en una amplia variedad de productos, incluidas composiciones comestibles y productos para la higiene personal y en composiciones saborizantes o de perfume para usar en dichos productos. Ejemplos de composiciones comestibles incluyen productos de confitería, caramelos, chocolate, goma de mascar, refrescos y medicinas orales. Un tipo de composiciones aplicadas tópicamente al que se refiere la presente invención se refiere al cuidado bucal y de la garganta, lo que incluye productos en forma de polvo, pasta o líquido y que durante su uso se retienen durante un tiempo suficiente para entrar en contacto con la superficie y la membrana mucosa interna de las cavidades orales o la faringe. Dichos productos incluyen, por ejemplo, enjuagues bucales, pastillas dentales y para la garganta, líquidos para gargarismos, goma de mascar, dentífrico o pastas de dientes, mondadientes, comprimidos y polvos dentales, y soluciones tópicas para aplicación en tratamientos dentales, así como jarabes contra la tos, antiácidos masticables y preparaciones que estimulan la digestión.

40 La agradable sensación refrescante producida por los refrescantes contribuye al atractivo y aceptabilidad de los productos. En particular, los productos para el cuidado bucal tales como dentífricos y enjuagues bucales se formulan con refrescantes porque proporcionan efectos refrescantes del aliento y una sensación limpia, fría y de frescura a la boca.

45 Actualmente se sabe con certeza que las sensaciones de frescura o de frío pueden atribuirse a la activación de receptores en las fibras nerviosas periféricas por un estímulo, tal como una temperatura baja o un refrescante químico, que produce señales electromecánicas que se desplazan al cerebro; este, después, interpreta, organiza e integra esa(s) señal(es) entrante(s) en una percepción o sensación. Se han implicado diferentes clases de receptores en la percepción de las temperaturas frías o de los estímulos de refrescantes químicos en las fibras nerviosas sensoriales de un mamífero. Entre esos receptores, un candidato principal involucrado en la percepción del frío ha sido identificado y denominado receptor sensible al frío y al mentol (CMR1, por sus siglas en inglés) o TRPM8. La nomenclatura TRPM8 para el receptor proviene de su caracterización como canal catiónico no selectivo de la familia del receptor transitorio potencial (TRP) que se activa por el estímulo, que incluye temperaturas bajas, mentol y otros refrescantes químicos. Sin embargo, los mecanismos específicos que son la base de la percepción de una sensación refrescante agradable en la piel o superficie oral aún no se comprenden claramente. Si bien se ha demostrado que el receptor TRPM8 se activa con el mentol y otros refrescantes, todavía no se comprende cabalmente qué otros receptores pueden estar involucrados y en qué medida es necesario estimularlos o quizá suprimirlos para que la sensación general percibida sea agradable, fresca y refrescante. Por ejemplo, el mentol se usa ampliamente como agente de enfriamiento, pero el mentol puede producir, además, otras sensaciones, que incluyen, hormigueo, quemazón, picor y picazón, así como olor mentolado y sabor amargo. Así, debe inferirse que el mentol actúa sobre muchos receptores diferentes, que incluyen los receptores del frío, el calor, el dolor y el gusto. Sin embargo, no es fácil discernir cómo aislar las actividades del receptor que resultarían en una sensación específica, tal como un enfriamiento agradable, sin las sensaciones indeseadas, como amargura o irritación. Tampoco queda claro cómo se controla la actividad de los refrescantes u otros agentes sensoriales, de tal manera que se provoque solamente la sensación deseada con el uso de un agente sensorial particular. La presente invención se fundamenta por lo tanto en el descubrimiento de  
65 agentes que se pueden utilizar para mejorar y/o modular la actividad de materiales sensoriales o “estimulantes

sensoriales”, p. ej., compuestos refrescantes no mentolados como los que se describen más adelante en la presente memoria.

Se ha descrito un elevado número de compuestos refrescantes de origen natural o sintético. El compuesto más conocido es el mentol, especialmente el *l*-mentol, que se encuentra de forma natural en el aceite de menta piperita, sobre todo en *Mentha arvensis* L y *Mentha viridis* L. De los isómeros del mentol, el *l*-isómero se encuentra más ampliamente en la naturaleza y, de forma típica, es el denominado mentol con propiedades refrescantes. El *l*-mentol tiene el olor característico de la menta piperita, tiene un sabor fresco y puro, y ejerce una sensación refrescante cuando se aplica sobre las superficies de la piel y la mucosa. Otros isómeros del mentol (neomentol, isomentol y neoisomentol) tienen un olor y sabor algo similar, pero no idéntico, es decir, algunos tienen notas desagradables descritas como terrosas, alcanforadas y rancias. La diferencia más grande entre los isómeros se encuentra en su potencia de enfriamiento. El *l*-mentol proporciona la mayor capacidad refrescante, es decir, tiene el umbral de frescor más bajo, de aproximadamente 800 ppb, es decir, la concentración para la que se puede reconocer claramente el efecto refrescante. En este nivel, no hay ningún efecto de enfriamiento para los otros isómeros. Por ejemplo, se sabe que el *d*-neomentol tiene un umbral de frescor de aproximadamente 25.000 ppb y el *l*-neomentol de aproximadamente 3.000 ppb. [R. Emberger y R. Hopp, “Synthesis and Sensory Characterization of Menthol Enantiomers and Their Derivatives for the Use in Nature Identical Peppermint Oils”, *Specialty Chemicals* (1987), 7(3), 193-201]. Este estudio demostró las excelentes propiedades sensoriales del *l*-mentol en términos de sensación refrescante y fresca y la influencia de la estereoquímica en la actividad de estas moléculas.

Entre los refrescantes sintéticos, muchos se derivan de o están relacionados estructuralmente con el mentol, es decir, contienen la entidad ciclohexano, y se derivan con grupos funcionales que incluyen carboxamida, quetal, éster, éter y alcohol. Los ejemplos incluyen compuestos de *p*-mentanocarboxamida tales como *N*-etil-*p*-mentano-3-carboxamida, conocida comercialmente como “WS-3”, y otros de la serie tales como WS-5 (*N*-etoxicarbonilmetil-*p*-mentano-3-carboxamida), WS-12 [*N*-(4-metoxifenil)-*p*-mentano-3-carboxamida] y WS-14 (*N*-*terc*-butil-*p*-mentano-3-carboxamida). Ejemplos de ésteres de mentano carboxi incluyen WS-4 y WS-30. Un ejemplo de un refrigerante sintético de carboxamida que no se relaciona estructuralmente con el mentol es *N*,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, conocida como “WS-23”. Ejemplos adicionales de refrescantes sintéticos incluyen derivados de alcohol, tales como 3-(*l*-mentoxi)propano-1,2-diol, conocido como TK-10, isopulegol (con el nombre comercial Coolact P) y *p*-mentano-3,8-diol (con el nombre comercial Coolact 38D), todos ellos distribuidos por Takasago; acetal de mentona glicerol conocido como MGA; ésteres de mentilo, tales como acetato de mentilo, acetoacetato de mentilo, lactato de mentilo, conocido como Frescolat®, suministrado por Haarmann y Reimer, y succinato de monomentilo, con el nombre comercial de Physcool de V. Mane. TK-10 se describe en US-4.459.425, concedida a Amano y col. Otros derivados alcohólicos y etéricos del mentol se describen en la patente GB-1.315.626 y en las patentes US-4.029.759; US-5.608.119; y US-6.956.139. El WS-3 y otros agentes refrescantes de carboxamida se describen, por ejemplo, en las patentes US- 4.136.163; US-4.150.052; US-4.153.679; US-4.157.384; US-4.178.459 y US-4.230.688. En la solicitud WO 2005/049553A1 se describen *p*-mentanocarboxamidas *N*-sustituidas incluidas *N*-(4-cianometilfenil)-*p*-mentanocarboxamida, *N*-(4-sulfamoilfenil)-*p*-mentanocarboxamida, *N*-(4-cianofenil)-*p*-mentanocarboxamida, *N*-(4-acetilfenil)-*p*-mentanocarboxamida, *N*-(4-hidroximetilfenil)-*p*-mentanocarboxamida y *N*-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-*p*-mentanocarboxamida. Otras *p*-mentano carboxamidas *N*-sustituidas adicionales incluyen derivados de aminoácidos tales como los descritos en la solicitud WO 2006/103401 y en la patente US-4.136.163; US-4.178.459 y US-7.189.760, tales como *N*-((5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexil)carbonil)glicina etil éster y *N*-((5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexil)carbonil)alanina etil éster. Los ésteres de mentilo que incluyen estos aminoácidos como glicina y alanina se han descrito, p. ej., en EP-310.299 y en US-3.111.127; US-3.917.613; US-3.991.178; US-5.5703.123; US-5.725.865; US-5.843.466; US-6.365.215; US-6.451.844; y US-6.884.903. Los derivados de cetil se han descrito, p. ej., en US-5.266.592; US-5.977.166 y US-5.451.404. Los agentes adicionales que no están relacionados estructuralmente con el mentol pero se ha notificado que tienen un efecto refrescante fisiológico similar incluyen los derivados de alfa-ceto descritos en US-6.592.884 incluidos 3-metil-2-(1-pirrolidinil)-2-ciclopenten-1-ona (3-MPC), 5-metil-2-(1-pirrolidinil)-2-ciclopenten-1-ona (5-MPC), y 2,5-dimetil-4-(1-pirrolidinil)-3(2H)-furanona (DMPF); icilina (conocida, además, como AG-3-5, nombre químico: 1-[2-hidroxifenil]-4-[2-nitrofenil]-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-2-ona) descrita en Wei y col., *J. Pharm. Pharmacol.* (1983), 35:110-112. Las revisiones de la actividad refrescante del mentol y los agentes refrescantes sintéticos incluyen H. R. Watson y col. *J. Soc. Cosmet. Chem.* (1978), 29, 185-200 y R. Eccles, *J. Pharm. Pharmacol.*, (1994), 46, 618-630.

De forma ideal, una sustancia refrescante debería producir una sensación refrescante o fresca similar a la producida por el mentol, pero sin ciertas desventajas asociadas con el mentol, tales como la modificación del sabor, el retrogusto amargo, el mal olor, el olor fuerte y la sensación de quemazón o irritación, especialmente a altas concentraciones. Es deseable que los compuestos refrescantes apenas posean un olor o sabor distintivo y proporcionen al mismo tiempo una sensación de frescor agradable de larga duración, para que el efecto pueda ser perceptible durante un tiempo considerable después del uso, por ejemplo, de más de 15 minutos. Por lo general, el mentol proporciona un fuerte impacto refrescante inicial, pero sus efectos son bastante transitorios y la sensación de frescor desaparece rápidamente pocos minutos después del uso. En cambio, muchos compuestos refrescantes de larga duración pueden no proporcionar una percepción de frescor inmediata, es decir, en el transcurso de unos pocos segundos de aplicación, especialmente cuando se usan a bajos niveles. Por lo tanto, se necesitan continuamente medios para potenciar la actividad de las sustancias químicas refrescantes, en términos de una mayor rapidez de presentación de la sensación refrescante, intensificación de la sensación refrescante, especialmente a bajas concentraciones, y generación de una sensación refrescante y de fresca más duradera que el mentol.

La presente invención se refiere al descubrimiento de dichos medios para potenciar y/o modular la actividad de la sustancia refrescante no mentolada descrita en el siguiente párrafo.

##### 5 Potenciación/Modulación de la actividad refrescante

Los inventores de la presente invención han descubierto que el aumento del flujo o movilización de los iones de calcio en células receptoras mejora la actividad de las sustancias refrescantes en términos de presentación, intensidad o impacto y duración. Este descubrimiento es especialmente inesperado en vista de indicaciones previas acerca de los efectos del calcio en el aumento de la actividad de los receptores del calor y en la disminución de la actividad de los receptores del frío. [H. Hensel y K. Schafer, "Effects of Calcium on Warm and Cold Receptors", *Pflugers Arch.* (1974) 352: 87-90] Estudios electrofisiológicos posteriores sobre los receptores del calor y del frío en el área nasal de los gatos realizados por Schafer y otros demostraron que una disminución en la concentración de calcio externo alrededor de los receptores ocasionada por la administración del agente quelante del calcio EDTA produjo un aumento en la actividad de los receptores del frío. También se ha descrito que una disminución en la concentración del calcio mejoró la actividad de los receptores del frío [*J. Neurophysiol.* (1982) 47: 1017-1028; *Physiol. Res.* (1992) 41: 71-75]. Además, se ha descrito que la inyección intravenosa de soluciones de calcio en el ser humano produce una sensación difusa de calor [J. Hirschsohn y H. Maendl *Wien. Arch. Inn. Med.* (1922) 4: 379-414]. A partir de dichos estudios, cabría esperar que el efecto del calcio sería el de inhibir la actividad refrescante y aumentar la actividad de los receptores del calor. El presente descubrimiento de la acción potenciadora del calcio en la actividad refrescante es por lo tanto sorprendente e inesperado.

Como demuestran los estudios sensoriales descritos más adelante en la presente memoria, la acción potenciadora de los iones calcio depende de diversos factores, incluidos la concentración de iones calcio y de sustancia refrescante, la naturaleza química de la sustancia o sustancias refrescantes y la solubilización de la sustancia o sustancias refrescantes durante el uso. Se ha descubierto también que el efecto potenciador de los iones calcio sobre las sustancias refrescantes, especialmente los derivados sintéticos de mentano, se ve adicionalmente potenciado en presencia de mentol. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que el metanol proporciona este efecto potenciador debido a su actividad de estimulación inmediata de determinados termorreceptores y de apertura de dichos canales de iones para la movilización de los iones calcio.

Los estudios de evaluación sensorial acerca de la actividad refrescante se llevaron a cabo mediante una metodología trazada según las técnicas descritas en M.C. Meilgaard, y col., *Sensory Evaluation Techniques*, 4ª ed. (2007). En un estudio, unos paneles de 11 expertos de análisis sensorial entrenados evaluaron la sensación refrescante experimentada tras cepillarse con un dentífrico que contenía una sustancia o sustancias refrescantes y enjuagarse a continuación con un colutorio acuoso que contenía una fuente de iones calcio. Los panelistas se cepillaron los dientes con 1,5 gramos de un dentífrico de ensayo (que contenía refrescante) o de control (sin refrescante), y a continuación lo expulsaron. Después de expulsar el líquido resultante del cepillado, los panelistas evaluaron la intensidad refrescante, asignando un número entre 0 (sin sensación refrescante) a 60 (sensación refrescante intensa). A continuación, los panelistas se enjuagaron la boca con 15 ml de un colutorio acuoso (con o sin calcio) y lo expulsaron. Tras expulsar el colutorio, los panelistas evaluaron la intensidad refrescante según la misma escala del 0 al 60. Las evaluaciones se llevaron al cabo de: 5, 15, 30, 45, 60 minutos, etc. En cada evaluación, se indicó a los panelistas que respirasen con los labios fruncidos y evaluaran la sensación de frescor global. En esta prueba, un valor numérico de 7,5 indica una sensación refrescante significativa o definida. Los resultados se resumen a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1. Puntuaciones de sensación refrescante para diversos lapsos de tiempo desde la aplicación

ppm de sustancia refrescante en la pasta	Ca <sup>+2</sup> ppm	Ca <sup>+2</sup> / Sustancia refrescante	0 min.	5 min.	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.
75 ppm G-180	0	0	21,1	23,7	22,9	15,0	11,0	5,8
75 ppm G-180	271	3,6	17,5	18,3	20,7	16,8	13,3	8,4
75 ppm G-180	542	7,2	18,8	25,0	29,2	24,4	18,6	14,1
150 ppm G-180	0	0	16,7	16,0	25,7	19,5	10,0	1,5
150 ppm G-180	271	1,8	12,1	22,5	26,0	17,1	11,2	0
150 ppm G-180	542	3,6	15,1	21,9	27,2	24,8	18,2	8,0
1.000 ppm WS-3	0	0	26,2	25,4	11,3	0	0	0
1.000 ppm WS-3	271	0,3	23,8	21,4	10,8	2,4	0	0
1.000 ppm WS-3	542	0,5	23,6	14,0	0	0	0	0
1.500 ppm WS-3	0	0	18,1	29,4	12,7	0	0	0
1.500 ppm WS-3	271	0,2	20,0	29,8	9,5	1,1	0	0
1.500 ppm WS-3	542	0,4	19,3	23,7	5,0	2,7	0	0
1.500 ppm Mentol	542	0,4	18,0	17,5	4,4	0	0	0

## ES 2 626 230 T3

1.500 ppm Mentol + 150 ppm G180	271	1,8	19,8	28,0	29,7	22,9	16,2	9,2
1.500 ppm MGA	0	0	16,5	13,6	4,4	0	0	0
1.500 ppm MGA	723	0,5	20,7	18,3	7,0	1,4	0	0
800 ppm WS-23	0	0	15,4	7,4	3,0	0	0	0
800 ppm WS-23	723	0,9	18,8	4,9	1,0	0	0	0
800 ppm WS-5	0	0	29,2	22,4	8,3	1,0	0	0
800 ppm WS-5	723	0,9	30,8	22,2	8,4	2,2	0	0
1.000 ppm lactato de mentilo	0	0	23,0	12,7	2,3	0	0	0
1.000 ppm lactato de mentilo	723	0,7	23,5	12,4	2,2	0	0	0

Sustancia refrescante G-180 suministrada por Givaudan como una solución al 7,5 % en aceite de menta verde.

5 En general, proporcionando iones calcio se obtuvo un efecto de potenciación especialmente en términos de intensidad y duración del frescor. Este efecto es especialmente evidente con sustancias refrescantes denominadas MGA, químicamente glicerolacetato de mentona y la sustancia refrescante G-180, químicamente N-(4-cianometilfenil)-p-mentanocarboxamida, suministrada por Givaudan como una solución al 7,5 % en aceite saborizante de, por ejemplo, menta verde o menta piperita. La adición de iones calcio aumentó el efecto refrescante de una fórmula de G-180 de 75 ppm al nivel equivalente a una fórmula de G-180 de 150 ppm, lo que haría posible formular productos con menores niveles de sustancia refrescante. Este descubrimiento es especialmente significativo para sustancias refrescantes tales como el G-180 que, conforme a la descripción de los panelistas, proporciona una sensación de “quemazón” especialmente cuando se usa a altos niveles. El efecto del calcio parece depender de la dosis, produciendo un alto nivel de calcio una mejora superior del frescor a las concentraciones analizadas para el G-180. Sin embargo, como indican los datos, el efecto también depende del nivel y de la estructura química de la sustancia refrescante, así como de la relación de peso del calcio a la sustancia refrescante. Para una cantidad de sustancias refrescantes estudiadas, no se observó ningún efecto potenciador significativo del calcio a los niveles de la sustancia refrescante y de calcio utilizados. Se cree que el efecto potenciador del calcio resultaría más evidente a niveles menores de sustancia refrescante y a relaciones optimizadas de calcio a sustancia refrescante. A altos niveles de sustancia refrescante, el calcio puede proporcionar más efecto modulador, suavizando por ejemplo las sensaciones de dureza de manipulación, quemazón, picor, o amargor ocasionadas por la sustancia o sustancias refrescantes. La relación de calcio a sustancia refrescante es de al menos aproximadamente 0,5 a 1, preferiblemente de al menos 1:1 o superior.

25 También se observó un efecto potenciador del calcio en el caso del MGA al nivel de 1.500 ppm; es decir, se observó efecto refrescante a los 15 minutos o después. En el caso del mentol al nivel de 1.500 ppm, no se observó el mismo efecto potenciador del calcio. En cambio, el calcio prolongó la duración del frescor correspondiente al G-180 hasta 60 minutos. Sin embargo, la combinación de mentol con calcio y G-180 aumentó la intensidad del frescor y la duración de la experiencia refrescante, especialmente para relaciones de calcio a sustancia refrescante superiores. En este sentido, el mentol actúa como un agente potenciador.

30 La adición de una fuente de iones calcio externa es una forma de aumentar el flujo de iones calcio dentro de las células receptoras. La fuente de iones calcio puede ser cualquier compuesto de calcio fisiológicamente aceptable que incluye sales inorgánicas u orgánicas tales como haluros (cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro), nitrato, nitrito, fosfato, pirofosfato, polifosfato, sulfato, carbonato, hipoclorito, formiato, acetato, citrato, lactato, maleato, gluconato, tartrato, glicerofosfato, butirato, isobutirato, oxalato, péptido, fosfopéptido o de óxidos o hidróxidos. La fuente de ion calcio puede ser soluble en agua, poco soluble o insoluble en agua, y puede proporcionar un nivel mínimo de al menos aproximadamente 10 ppm iones calcio a aproximadamente 10.000 ppm para potenciar la actividad. Preferiblemente, la fuente de calcio añadida proporciona al menos aproximadamente 50 ppm de iones calcio, más preferiblemente de al menos aproximadamente 150 ppm a aproximadamente 500 ppm. El nivel de fuente de ion calcio es también dependiente, por supuesto, de consideraciones secundarias tales como la estética y la estabilidad de las composiciones. Algunos compuestos de calcio pueden alterar el sabor global de la composición, describiéndose como “calcáreo” y por tanto no sería deseable en niveles que producen este tipo de efectos.

45 Otro medio que se ha descubierto aumenta el flujo de iones calcio dentro de los receptores es mediante adición de agentes solubilizantes del calcio, tales como compuestos de tipo fosfato, por ejemplo, fitato, polifosfato y organofosfatos. Se cree que dichos compuestos funcionan como un agente de transporte o de vehículo de calcio, transfiriendo calcio externo a los receptores o contribuyendo al transporte de iones calcio liberados de las reservas de calcio intracelulares durante la activación de la sustancia refrescante. Los siguientes estudios compararon los efectos de diversos componentes de formulación para el cuidado bucal en los niveles de ion calcio ( $\text{Ca}^{+2}$ ) intracelular en los receptores TRPM8.

50 En este estudio, se cultivaron células HEK-23 (de riñón embrionario humano) transfectadas establemente con TRPM8 humano en 15 ml de medio de cultivo (DMEM de alto contenido en glucosa [modificación de Dulbecco del medio de

5 cultivo de Eagle] suplementado con FBS [suero bovino fetal] al 10 %, 100 ug/ml de penicilina/estreptomina, 5 µg/ml de blasticindina, y 100 µg/ml de ceocina) en un matraz de 75 CM<sup>2</sup> durante 3 días a 37 °C en un incubador de cultivo celular mamífero con un ajuste de 5 % CO<sub>2</sub>. Las células se separaron añadiendo 2 ml de tampón de tripsina-EDTA (GIBCO®  
 10 25200, Invitrogen) durante aproximadamente 2-3 min. La tripsina se desactivó mediante la adición de 8 ml de medio de cultivo. Las células se transfirieron a un tubo de 50 ml y se centrifugaron a 850 rpm durante 3 minutos para retirar el medio. Tras la centrifugación, se formó un microgránulo de células en el fondo del tubo separándolas de la solución sobrenadante. Se desechó el sobrenadante y el microgránulo celular se suspendió en 1 ml de medio de cultivo recién  
 15 preparado al que se añadieron 5 ul (12,5 ug) de indicador de calcio Fluo-4 AM (Molecular Probes, Inc.) y se incubó durante 30 min con agitación suave. (El Fluo-4 es un tinte fluorescente utilizado para cuantificar concentraciones de Ca<sup>2+</sup> celular en el intervalo de 100 nM a 1 microM.) En el transcurso de 30 minutos, se añadieron 45 ml de tampón para análisis [1xHBSS (solución salina regulada de Hank), 20 mM de HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinanosulfónico)] para realizar un lavado celular y la mezcla resultante se centrifugó a 850 rpm durante 3 minutos para retirar el exceso de tampón e indicador de calcio Fluo-4 AM. Se resuspendieron las células en forma de microgránulo en 10 ml de tampón para análisis y se transfirieron alícuotas de 90 ul (~50.000 células) por pocillo a una  
 20 placa de 96 pocillos que contenía 10 ul de compuestos experimentales (1 mM en tampón, concentración final 100 uM) o control de tampón y se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Al cabo de 30 minutos, se coloca la placa en un lector de placas con dispositivo de obtención de imágenes fluorométrico (FLIPR<sup>384</sup> de Molecular Devices) y se registró la fluorescencia basal (longitud de onda de excitación de 488 nm y longitud de onda de emisión de 510 nm). El método FLIPR es un método aceptado para la detección de cambios en la concentración del calcio intracelular. A continuación, se añadieron 20 ul de 37,5 uM de sustancia refrescante G-180 agonista de TRPM8 al tampón para análisis (concentración final 6,25 uM) y se registró la fluorescencia. Para determinar el efecto directo de los compuestos experimentales en el TRPM8, se midió la fluorescencia justo después de añadir cada compuesto. Los resultados se resumen a continuación en la Tabla 2. De los compuestos analizados la sustancia refrescante G-180 activó el receptor TRPM8 como se indica mediante un aumento significativo en el flujo de iones de calcio frente al control. En una prueba, se observó modulación positiva de la actividad del G-180 con ácido fítico indicada por un aumento del 23,36 % en la fluorescencia del calcio para la combinación en comparación con el G-180 solo. En experimentos aparte realizados utilizando el mismo procedimiento, se confirmó la modulación positiva para el ácido fítico y se demostró para otros compuestos de tipo fosfato, incluidas sales polifosfato inorgánicas y un organofosfato, así como para policarboxilatos, tales como un copolímero de anhídrido o ácido maleico y metil vinil éter (comercializado como Gantrez®).  
 30

Tabla 2. Efecto de pretratamiento con compuestos experimentales en el flujo del calcio en el receptor TRPM8 medido mediante fluorescencia

Tratamiento	Fluorescencia promedio (n=3)	% Cambio del valor G-180
Tampón para análisis	110,59	-
100 uM Carbómero 956	85,31	-
100 uM CMC	40,47	-
100 uM Ácido fítico	129,38	-
100 uM Laurilsulfato sódico	484,55	-
6,25 uM G-180	14.901,88	-
100 uM Ácido fítico + 6,25 uM G-180	18.382,62	23,36
100 uM Carbómero 956 + 6,25 uM G-180	13.228,25	-11,23
100 uM CMC + 6,25 uM G-180	8.774,76	-41,12
100 uM Laurilsulfato sódico + 6,25 uM G-180	13.707,57	-8,01

Tratamiento	Fluorescencia promedio (n=3)	% Cambio del valor G-180
6,25 uM G-180	17.511,73	
100 uM Polivinilpirrolidona + 6,25 uM G-180	17.147,6	-2,08
100 uM Trifosfato pentasódico + 6,25 uM G-180	17.628,02	0,66
100 uM Pirofosfato ácido sódico + 6,25 uM G-180	18.075,77	3,22
100 uM Fosfato sódico + 6,25 uM G-180	18.209,98	3,99
100 uM Fosfato dicálcico + 6,25 uM G-180	18.262,74	4,29
100 uM Laurilfosfato sódico + 6,25 uM G-180	18.404,83	5,10
100 uM Tripolifosfato sódico + 6,25 uM G-180	18.508,43	5,69
100 uM Hexametáfosfato sódico (Glass H) + 6,25 uM G-180	18.632,54	6,40
100 uM Gantrez® S-97 + 6,25 uM G-180	20.126,81	14,93
6,25 uM G-180	17.474,37	

100 uM Ácido fítico	21.178,86	21,20
---------------------	-----------	-------

Por lo tanto, las composiciones según la presente invención comprenden una fuente de ion calcio en donde la relación de calcio a sustancia refrescante es de al menos 0,5 a 1 o un vehículo de ion calcio o agente de transporte seleccionado de fitato; un monoéster, diéster o triéster de fosfato orgánico, un policarboxilato; metal alcalino, metal alcalinotérreo o sales de amonio de los mismos y mezclas de los mismos, a un nivel de al menos aproximadamente 0,1 % en peso de la composición, como agente potenciador para mejorar la sensación refrescante y regeneradora proporcionada por una sustancia refrescante no mentolada seleccionada de glicerol acetal de mentona, N-(4-cianometilfenil)-p-mentanocarboxamida y mezclas de los mismos o una mentanocarboxamida, respectivamente. La composición puede comprender una o más de entre una sal calcio, una sal fitato u otro compuesto fosfato o un compuesto carboxilato en combinación con una sustancia refrescante no mentolada, preferiblemente del tipo de la mentanocarboxamida. La composición preferiblemente contendrá también mentol que se puede suministrar en la composición como una sustancia química única o purificada y/o mediante adición de aceites o extractos naturales que contienen mentol como, por ejemplo, de menta piperita y menta japonesa. Más adelante en la presente memoria se describen compuestos de tipo fitato, fosfato y carboxilo adecuados como vehículos de ion calcio como agentes persistentes en los dientes y agentes quelantes a un nivel de al menos aproximadamente 0,1 % en peso de la composición. Vehículos de ion calcio eficaces para usar en la presente invención son las especies de agentes persistentes en los dientes y agentes quelantes que unen productos solubles productores de calcio que permiten el transporte a través del receptor TRPM8.

#### 20 Sistema saborizante

La sustancia o sustancias refrescantes no mentoladas y, de forma opcional, el mentol formarían parte, de forma típica, de un sistema saborizante, preferiblemente que enmascare de forma eficaz todo tipo de sabor y sensaciones desagradables debido a determinados componentes de la composición tales como agentes antimicrobianos o peróxido. Las composiciones con un gusto agradable mejoran el cumplimiento del usuario de los productos para el cuidado bucal prescritos o recomendados. El presente sistema saborizante también puede comprender componentes de sabor tradicionales, en particular los que son relativamente estables en presencia de los materiales portadores o excipientes del producto para el cuidado bucal. La combinación de los componentes de sabor seleccionados con la sustancia o sustancias refrescantes no mentoladas proporciona una sensación regeneradora de alto impacto con un perfil de sabor bien redondeado.

La composición para el cuidado bucal comprenderá de aproximadamente 0,001 % a 1,5 % en peso de la sustancia o sustancias refrescantes no mentoladas. Si está presente, de forma típica el nivel de mentol en la composición final está comprendido de aproximadamente 0,010 % a aproximadamente 2,0 %.

Además de la sustancia o sustancias refrescantes no mentoladas anteriores, el sistema saborizante puede comprender ingredientes aromáticos adicionales, incluidos, aunque no de forma limitativa, aceite de menta piperita, aceite de hierbabuena, aceite de menta verde, aceite de gaulteria, aceite de clavo de olor, cassia, salvia, aceite de perejil, mejorana, limón, lima, naranja, *cis*-jasmona, 2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona, 5-etil-3-hidroxi-4-metil-2(5H)-furanona, vainillina, etilvainillina, anisaldehído, 3,4-metilendioxi-benzaldehído, 3,4-dimetoxibenzaldehído, 4-hidroxibenzaldehído, 2-metoxibenzaldehído, benzaldehído; cinamaldehído, hexilcinamaldehído, alfa-metilcinamaldehído, orto-metoxicinamaldehído, alfa-amilcinamaldehído propenilguaetol, heliotropina, 4-*cis*-heptenal, diacetilo, fenilacetato de metil-*p*-terc-butilo, mentol, salicilato de metilo, salicilato de etilo, acetato de 1-mentilo, oxanona, alfa-irisona, cinamato de metilo, cinamato de etilo, cinamato de butilo, butirato de etilo, acetato de etilo, antranilato de metilo, acetato de iso-amilo, butirato de iso-amilo, caproato de alilo, eugenol, eucaliptol, timol, alcohol cinámico, octanol, octanal, decanol, decanal, alcohol feniletílico, alcohol bencílico, alfa-terpineol, linalol, limoneno, citral, maltol, etilmaltol, anetol, dihidroanetol, carvona, mentona,  $\beta$ -damascenona, ionona, gamma decalactona, gamma nonalactona, gamma undecalactona y mezclas de los mismos. Generalmente son ingredientes saborizantes adecuados los que contienen características estructurales y grupos funcionales que tienen menor tendencia a intervenir en reacciones redox. Estos contienen derivados de sustancias químicas saborizantes que están saturadas o contienen anillos aromáticos estables o grupos éster. Son también adecuadas sustancias químicas saborizantes que pueden sufrir algún tipo de oxidación o de degradación sin dar lugar a un cambio significativo en el carácter o perfil de sabor. Los ingredientes saborizantes se pueden suministrar a la composición como sustancias simples o purificadas o por adición aceites o extractos naturales que se han sometido preferiblemente un tratamiento de refinado para eliminar componentes que son relativamente inestables y pueden degradar y alterar el perfil de sabor deseado, resultando en un producto menos aceptable desde el punto de vista organoléptico. Los agentes saborizantes se utilizan generalmente en las composiciones a niveles de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 5 %, en peso de la composición.

El sistema saborizante incluirá de forma típica un agente edulcorante. Edulcorantes adecuados incluyen aquellos conocidos en la técnica, que incluyen edulcorantes tanto naturales como artificiales. Algunos edulcorantes solubles en agua adecuados incluyen monosacáridos, disacáridos y polisacáridos tales como xilosa, ribosa, glucosa (dextrosa), manosa, galactosa, fructosa (levulosa), sacarosa (azúcar), maltosa, azúcar invertido (una mezcla de fructosa y glucosa derivada de sacarosa), almidón parcialmente hidrolizado, sólidos de jarabe de maíz, dihidrochalconas, monellina, esteviósidos y glicirrizina. Los edulcorantes artificiales solubles en agua adecuados incluyen sales de tipo sacarina

solubles, es decir, sales de tipo sacarina sódica o cálcica, sales ciclamato, la sal sódica, amónica o cálcica de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dióxido, la sal potásica de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dióxido (acesulfamo-K), la forma libre de ácidos de sacarina y similares. Otros edulcorantes adecuados incluyen edulcorantes basados en dipéptidos, como edulcorantes derivados del ácido aspártico L, como ester metílico (aspartamo) L-aspartil-L-fenilalanina y materiales que se describen en la patente US-3.492.131, hidrato de L-alfa-aspartil-N-(2,2,4,4-tetrametil-3-tietanil)-D-alaninamida, ésteres metílicos de L-aspartil-L-fenilglicerina y L-aspartil-L-2,5,dihidrofenil-glicina, L-aspartil-2,5-dihidro-L-fenilalanina, L-aspartil-L-(1-ciclohexileno)-alanina, y similares. Se pueden utilizar edulcorantes solubles en agua derivados de edulcorantes solubles en agua naturales, tales como un derivado clorado de azúcar ordinario (sacarosa) conocido, por ejemplo, bajo la descripción de producto de sacaralosa así como edulcorantes basados en proteínas tales como *Thaumatococcus danielli* (taumatina I y II). Una composición contiene preferiblemente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % de edulcorante, preferiblemente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 %, en peso de la composición.

Además, el sistema saborizante puede incluir agentes salivantes, agentes calentadores, y agentes insensibilizantes. Estos agentes están presentes en las composiciones a un nivel de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 10 %, preferiblemente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 %, en peso de la composición. Entre los agentes salivantes adecuados se incluye Jambu®, fabricado por Takasago. Los agentes insensibilizantes incluyen benzocaína, lidocaína, aceite de clavo de olor y etanol. Los ejemplos de agentes térmicos incluyen etanol, el pimentón y ésteres nicotinato como, por ejemplo, el nicotinato de bencilo. El uso de agentes con efecto térmico puede alterar, por supuesto, el efecto refrescante de los refrescantes y esto deberá tenerse en cuenta, por tanto, durante la optimización del nivel de refrescantes.

Además de los componentes descritos anteriormente en la presente memoria, las composiciones de la presente invención pueden comprender componentes opcionales adicionales conocidos a nivel colectivo como materiales de vehículo oralmente aceptables, los cuales se describen en los siguientes párrafos.

#### Materiales de vehículo aceptables por vía oral

El vehículo aceptable por vía oral comprende uno o más excipientes o diluyentes sólidos o líquidos compatibles que son adecuados para administración oral tópica. El término "compatible", en la presente memoria, significa que los componentes de la composición se pueden mezclar sin interactuar de modo que se reduzca sustancialmente la estabilidad y/o la eficacia.

Los vehículos o excipientes de la presente invención pueden incluir los componentes habituales y convencionales de dentífricos, geles no abrasivos, geles subgingivales, colutorios o enjuagues bucales, pulverizadores bucales, gomas de mascar, gominolas y pastillas de menta para el aliento como se describe más detalladamente a continuación.

La elección del vehículo que se va a usar viene determinada básicamente por el modo en que la composición se va a introducir en la cavidad oral. Materiales de vehículo para pasta dental, gel dental o similares incluyen materiales abrasivos, agentes de formación de jabonaduras, aglutinantes, humectantes, agentes saborizantes y edulcorantes, etc., según se describe, p. ej., en la patente US-3.988.433, concedida a Benedict. Materiales de vehículo para formulaciones de dentífrico de dos fases se describen en las patentes US-5.213.790; US-5.145.666 y US-5.281.410, concedidas todas a Lukacovic y col. y en US-4.849.213 y US-4.528.180, concedida a Schaeffer. Materiales de vehículo para colutorios, enjuagues o pulverizadores bucales incluyen de forma típica agua, agentes saborizantes y edulcorantes, etc., según se describe, p. ej., en la patente US-3.988.433, concedida a Benedict. Los materiales de vehículo para gominola de forma típica incluyen una base para caramelo; materiales de vehículo para goma de mascar incluyen una base de goma, agentes aromatizantes y edulcorantes como, p. ej., en la patente US-4.083.955, concedida a Grabenstetter y col. Materiales de vehículo para bolsitas incluyen de forma típica una bolsa en forma de bolsita, agentes saborizantes y edulcorantes. Para los geles subgingivales utilizados para administrar sustancias activas a las bolsas periodontales o alrededor de las bolsas periodontales, se selecciona un "vehículo para gel subgingival" según se describe, p. ej., en las patentes US-5.198.220 y US-5.242.910, ambas concedidas a Damani. Los vehículos adecuados para preparar las composiciones de la presente invención son bien conocidos en la técnica. Su selección dependerá de consideraciones secundarias como sabor, coste, estabilidad durante el almacenamiento, etc.

Las composiciones de la presente invención pueden también estar en forma de geles no abrasivos y geles subgingivales que pueden ser acuosos o no acuosos. En otro aspecto, la invención proporciona un utensilio dental impregnado con la presente composición. El utensilio dental comprende un utensilio que se pone en contacto con los dientes y otros tejidos de la cavidad bucal, estando dicho utensilio impregnado con la presente composición. El utensilio dental puede consistir en fibras impregnadas, incluidos hilo o cinta dental, pastillas, tiras, películas y fibras poliméricas.

En una realización preferida, las composiciones de la presente invención están en forma de dentífricos como, por ejemplo, pastas dentales, geles dentales y polvos dentales. Los componentes de tales pastas y geles dentales incluyen generalmente uno o más abrasivos dentales (de aproximadamente 6 % a aproximadamente 50 %), un tensioactivo (de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 %), un agente espesante (de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 %), un humectante (de aproximadamente 10 % a aproximadamente 55 %), un agente saborizante (de aproximadamente 0,04 % a aproximadamente 2 %), un agente edulcorante (de aproximadamente

0,1 % a aproximadamente 3%), un agente colorante (de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,5 %) y agua (de aproximadamente 2 % a aproximadamente 45 %). Tales pastas o geles dentales pueden también incluir uno o más agentes anticaries (de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,3 % como ion fluoruro) y un agente anticálcico (de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 13 %). Los polvos dentales, lógicamente, contienen sustancialmente en su totalidad componentes no líquidos.

Otras realizaciones de la presente invención son productos líquidos, incluidos colutorios o enjuagues bucales, pulverizadores bucales, soluciones dentales y fluidos de irrigación. Los componentes de tales colutorios y pulverizadores bucales incluyen de forma típica uno o más de: agua (de aproximadamente 45 % a aproximadamente 95 %), etanol (de aproximadamente 0 % a aproximadamente 25 %), un humectante (de aproximadamente 0 % a aproximadamente 50 %), un tensioactivo (de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 7 %), un agente saborizante (de aproximadamente 0,04 % a aproximadamente 2 %), un agente edulcorante (de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 %) y un agente colorante (de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,5 %). Tales colutorios y pulverizadores bucales pueden incluir también uno o más de un agente anticaries (de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,3 % como ion fluoruro) y un agente anticálcico (de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 %). Los componentes de las soluciones dentales incluyen generalmente uno o más de agua (de aproximadamente 90 % a aproximadamente 99 %), conservante (de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,5 %), agente espesante (de 0 % a aproximadamente 5 %), agente saborizante (de aproximadamente 0,04 % a aproximadamente 2 %), agente edulcorante (de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 %) y tensioactivo (de 0 % a aproximadamente 5 %).

En los siguientes párrafos se describen tipos de vehículos o excipientes aceptables por vía oral que se pueden incluir en composiciones de la presente invención, junto con ejemplos no limitativos específicos.

#### Fuente de fluoruro

Es habitual tener un compuesto de tipo fluoruro soluble en agua presente en dentífricos y en otras composiciones orales en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración de ion fluoruro en la composición, y/o cuando se usa de aproximadamente 0,0025 % a aproximadamente 5,0 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 2,0 % en peso, para proporcionar eficacia anticaries. En las presentes composiciones se puede emplear una amplia variedad de materiales que producen ion fluoruro como fuentes de fluoruro soluble. Ejemplos de materiales que producen ion fluoruro adecuados se encuentran en las patentes US-3.535.421, concedida a Briner y col., y US-3.678.154, concedida a Widder y col. Fuentes de ion fluoruro representativas incluyen: fluoruro estannoso, fluoruro de sodio, fluoruro potásico, monofluorofosfato sódico, fluoruro de indio, fluoruro de amina y muchas otras fuentes.

#### Abrasivos

Los abrasivos dentales útiles en las composiciones de la presente invención incluyen muchos materiales diferentes. El material seleccionado tiene que ser compatible dentro de la composición de interés y no erosionar excesivamente la dentina. Los abrasivos adecuados incluyen, por ejemplo, sílices que incluyen geles y precipitados, polimetafosfato de sodio insoluble, alúmina hidratada, carbonato de calcio, ortofosfato dicálcico dihidratado, pirofosfato cálcico, fosfato tricálcico, polimetafosfato cálcico y materiales abrasivos de tipo resina como los productos en forma de partículas de la condensación de urea y formaldehído.

Otra clase de abrasivos para usar en las presentes composiciones son las resinas en forma de partículas polimerizadas termoendurecibles como se describe en US-3.070.510, concedida a Cooley & Grabenstetter. Las resinas adecuadas incluyen, por ejemplo, melaminas, resinas fenólicas, ureas, melamina-ureas, melamina-formaldehídos, urea-formaldehído, melamina-urea-formaldehídos, epóxidos reticulados y poliésteres reticulados.

Se prefieren los abrasivos dentales de sílice de diferentes tipos debido a sus ventajas únicas de excepcional capacidad de limpieza y pulido dental sin desgastar excesivamente el esmalte dental o la dentina. Los materiales de pulido abrasivo de tipo sílice en la presente invención, así como otros abrasivos, generalmente tienen un tamaño de partículas promedio en el intervalo de aproximadamente 0,1 micrómetros a aproximadamente 30 micrómetros, y preferiblemente de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 15 micrómetros. El abrasivo puede ser sílice precipitado o geles de sílice tales como los xerogeles de sílice descritos en Pader y col., US-3.538.230, y en DiGiulio, US-3.862.307. Entre los ejemplos se incluyen los serogeles de sílice comercializados con el nombre comercial "Syloid" por W.R. Grace & Company, Davison Chemical Division y materiales de sílice precipitada como, por ejemplo, los comercializados por J. M. Huber Corporation con el nombre comercial, Zeodent®, especialmente las sílices que tienen la designación Zeodent® 119, Zeodent® 118, Zeodent® 109 y Zeodent® 129. Los tipos de abrasivos dentales de tipo sílice útiles en las pastas dentífricas de la presente invención se describen más detalladamente en US-4.340.583, concedida el 29 de julio de 1982; y en las patentes de titularidad compartida US-5.603.920; US-5.589.160; US-5.658.553; US-5.651.958 y US-6.740.311.

Pueden usarse mezclas de abrasivos como, por ejemplo, mezclas de las sílices de los diversos grados de abrasión Zeodent® citados anteriormente en la presente memoria. La cantidad total de abrasivo en las composiciones dentífricas de la presente invención de forma típica están comprendidas en el intervalo de aproximadamente 6 % a aproximadamente 70 % en peso; las pastas dentífricas preferiblemente contienen de aproximadamente 10 % a

aproximadamente 50 % de abrasivos, en peso de la composición. Las composiciones de solución dental, pulverizador bucal, colutorio y gel no abrasivo de la presente invención contienen de forma típica poco o ningún abrasivo.

Fuente de peróxido

5 Las composiciones de la presente invención pueden opcionalmente contener una fuente de peróxido por sus muchas ventajas para la cavidad oral. Se ha reconocido durante mucho tiempo que el peróxido de hidrógeno y otros agentes que contienen peroxígeno son eficaces en tratamientos curativos y/o profilácticos con respecto a la caries, la placa dental, la gingivitis, la periodontitis, el mal aliento, las manchas de los dientes, las úlceras aftosas recurrentes, las irritaciones ocasionadas por el uso de dentadura postiza, las lesiones ocasionadas por el uso de aparatos de ortodoncia, la cirugía de postextracción y postperiodontal, lesiones orales traumáticas e infecciones de la mucosa, estomatitis herpética y similares. Los agentes que contienen peróxido en la cavidad oral ejercen una acción quemomecánica que genera miles de diminutas burbujas de oxígeno producidas por la interacción con el tejido y enzimas salivares. La acción de agitación en el aire de un enjuague bucal mejora esta acción quemomecánica inherente. Dicha acción se ha recomendado para el suministro de otros agentes en hendiduras gingivales infectadas. Los enjuagues bucales de tipo peróxido previenen la colonización y multiplicación de bacterias anaeróbicas que se sabe están asociadas con la enfermedad periodontal. Sin embargo, las composiciones que contienen peróxido de hidrógeno, u otros compuestos que liberan peróxido, generalmente proporcionan un sabor y sensaciones en la boca desagradables. Dichas sensaciones se han descrito como punzantes, picantes e irritantes, similares a las experimentadas cuando la lengua entra en contacto con sabores astringentes o líquidos altamente carbonatados tales como club soda. Además, los peróxidos interactúan con otros excipientes habitualmente incluidos y tienden a ser inestables durante el almacenamiento, perdiendo continuamente la capacidad de liberar sustancia activa u oxígeno naciente a lo largo de períodos de tiempo relativamente cortos, y tienden a disminuir o destruir la función deseada de dichos excipientes. Entre dichos excipientes se encuentran los agentes saborizantes, los materiales para mejorar la percepción sensorial y agentes colorantes añadidos para mejorar la aceptabilidad del producto para el cuidado bucal.

Las fuentes de peróxido incluyen compuestos de tipo peróxido, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos, persulfatos, y combinaciones de los mismos. Los compuestos de peróxido adecuados incluyen peróxido de hidrógeno, peróxido de urea, peróxido de calcio, peróxido de sodio, peróxido de cinc y mezclas de los mismos. Un percarbonato preferido es percarbonato sódico. Los persulfatos preferidos son oxonas. Las fuentes de peróxido preferidas para usar en formulaciones de dentífrico incluyen peróxido de calcio y peróxido de urea. Son preferidos para usar en formulaciones de colutorio el peróxido de hidrógeno y el peróxido de urea. Las siguientes cantidades representan la cantidad de materia prima de peróxido, aunque la fuente de peróxido puede contener ingredientes distintos de la materia prima de peróxido. La presente composición puede contener de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 30 %, preferiblemente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % y, más preferiblemente, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % de una fuente de peróxido, en peso de la composición.

Agente anticálculos

40 Las composiciones de la presente invención pueden opcionalmente incluir un agente anticálculo como, por ejemplo, una sal pirofosfato como fuente de ion pirofosfato, que tiene actividad quelante. En la técnica se sabe que los agentes quelantes retardan la formación de cálculos y eliminan cálculos una vez se han formado. El método químico para la inhibición de cálculos generalmente implica la quelación de ion calcio y/o crecimiento cristalino que evita la formación de cálculos y/o destruye los cálculos maduros al eliminar el calcio. Además, los agentes quelantes pueden, en principio, eliminar manchas al unirse a las superficies de los dientes, desplazando así los cuerpos de color o cromógenos. Las sales pirofosfato útiles en las presentes composiciones incluyen las sales pirofosfato secundarias de metal alcalino, las sales pirofosfato cuaternarias de metal alcalino y mezclas de las mismas. Las especies preferidas son pirofosfato disódico dihidrogenado ( $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ), pirofosfato tetrasódico ( $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ) y pirofosfato tetrapotásico ( $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$ ) en sus formas no hidratadas e hidratadas. En las composiciones de la presente invención, la sal de pirofosfato puede estar presente en una de tres formas: predominantemente disuelta, predominantemente no disuelta, o una mezcla de pirofosfato disuelto y no disuelto.

Las composiciones que comprenden pirofosfato predominantemente disuelto se refieren a composiciones donde al menos una fuente de ion pirofosfato está en una cantidad suficiente como para proporcionar al menos aproximadamente 1,0 % de iones de pirofosfato libres. La cantidad de iones pirofosfato libres puede ser de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 %, de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 10 % en una realización, y de aproximadamente 2 % a aproximadamente 6 % en otra realización. Los iones pirofosfato libres pueden estar presentes en una variedad de estados protonados dependiendo del pH de la composición.

60 Las composiciones que comprenden predominantemente pirofosfato no disuelto se refieren a composiciones que no contienen más de aproximadamente 20 % de la sal pirofosfato total disuelta en la composición, preferiblemente inferior a aproximadamente 10 % de la sal pirofosfato total disuelta en la composición. La sal pirofosfato tetrasódica es una sal pirofosfato preferida en estas composiciones. El pirofosfato tetrasódico puede estar en forma de sal anhidra o en forma decahidratada, o cualquier otro tipo estable en forma sólida en las composiciones dentífricas. La sal está en su forma de partículas sólidas, que puede ser su estado cristalino y/o amorfo, teniendo las partículas de la sal preferiblemente un tamaño lo suficientemente pequeño como para ser

estéticamente aceptables y fácilmente solubles durante el uso. La cantidad de sal pirofosfato útil para elaborar estas composiciones es cualquier cantidad eficaz para controlar el sarro, generalmente de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 15 %, preferiblemente de aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 % y, con máxima preferencia, de aproximadamente 3 % a aproximadamente 8 %, en peso de la composición dentífrica.

Las composiciones también pueden comprender una mezcla de sales pirofosfato disueltas y no disueltas. Puede utilizarse cualquiera de las sales pirofosfato antes mencionadas.

Las sales pirofosfato se describen con mayor detalle en la *Enciclopedia de Tecnología Química de Kirk-Othmer*, tercera edición, volumen 17, Wiley-Interscience Publishers (1982).

Los agentes opcionales para ser utilizados en lugar de o junto con la sal pirofosfato incluyen materiales conocidos como, por ejemplo, polímeros aniónicos sintéticos, incluidos poliácridatos y copolímeros de anhídrido o ácido maleico y metil vinil éter (p. ej., Gantrez), como se describe, por ejemplo, en US-4.627.977, concedida a Gaffar y col., así como, p. ej., el ácido poliamino propano sulfónico (AMPS), los difosfonatos (p. ej., el EHDP; AHP), polipéptidos (tales como los ácidos poliaspártico y poliglutámico), y mezclas de los mismos.

Agente persistente en los dientes

La presente invención puede incluir un agente persistente en los dientes como, por ejemplo, agentes tensioactivos poliméricos (PMSA), que son polielectrolitos, más específicamente polímeros aniónicos. Los PMSA contienen grupos aniónicos, p. ej., fosfato, fosfonato, carboxi, o mezclas de los mismos, y por lo tanto, tienen la capacidad de interactuar con entidades catiónicas o cargadas positivamente. Está previsto que el descriptor "mineral" indique que la actividad de superficie o persistencia del polímero va referida a las superficies minerales como, por ejemplo, los minerales de tipo fosfato cálcico o los dientes.

Los PMSA son útiles en las presentes composiciones debido a sus muchas ventajas como, por ejemplo, la prevención de manchas. Se cree que los PMSA proporcionan una ventaja de prevención de manchas debido a su reactividad o persistencia en las superficies minerales o dentales, resultando en la desorción de partes de proteínas de película adsorbidas no deseables, en particular las asociadas con los cuerpos coloreados de unión que manchan los dientes, con el desarrollo de sarro y con la atracción de especies microbianas no deseadas. La retención de estos PMSA sobre los dientes puede también evitar que las manchas se acumulen debido a la disrupción de posiciones de uniones de cuerpos coloreados sobre las superficies dentales.

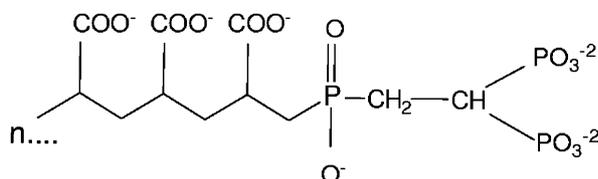
Se cree que la capacidad de los PMSA de unión a ingredientes de productos para el cuidado bucal como, por ejemplo, iones estannoso y compuestos antimicrobianos catiónicos es también beneficiosa. Los PMSA proporcionarán también efectos de acondicionamiento de la superficie dental, lo que produce efectos deseados en las propiedades termodinámicas de superficie y en las propiedades peliculares de la superficie, lo que transmite mejores propiedades estéticas de tacto limpio tanto durante como, lo que es más importante, después del aclarado o cepillado. Cabe esperar que muchos de estos agentes proporcionen ventajas de control del sarro cuando se incluyen en composiciones de uso oral, proporcionando con ello una mejora tanto en el aspecto de los dientes como en la impresión táctil percibida por los consumidores.

Los efectos superficiales deseados pueden incluir: 1) creación de una superficie dental hidrófila inmediatamente después del tratamiento; y 2) mantenimiento de los efectos de acondicionamiento de superficie y control de película durante períodos de tiempo prolongados después del uso, incluidos períodos posteriores al cepillado o aclarado y períodos de tiempo más amplios. El efecto de crear una superficie más hidrófila se puede medir en términos de una disminución relativa en los ángulos de contacto con el agua. La superficie hidrófila se mantiene sobre la superficie dental durante un largo período de tiempo después de usar el producto, lo que constituye un hecho importante.

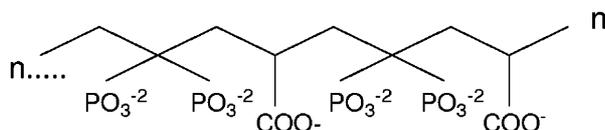
Los PMSA incluyen aquellos agentes que tienen una gran afinidad por la superficie dental, depositan una capa o recubrimiento polimérica sobre la superficie dental y que producen los efectos de modificación de superficie deseados. Son ejemplos adecuados de dichos polímeros los polielectrolitos como, por ejemplo, polímeros fosforilados condensados; polifosfonatos; copolímeros de monómeros que contienen fosfato o fosfonato o polímeros con otros monómeros tales como, monómeros y aminoácidos etilénicamente insaturados o con otros polímeros tales como proteínas, polipéptidos, polisacáridos, poli(acrilato), poli(acrilamida), poli(metacrilato), poli(etacrilato), poli(hidroxiálquilmecrilati), poli(alcohol vinílico), poli(anhídrido maleico), poli(maleato) poli(amida), poli(etilnamina), poli(etilenglicol), poli(propilenglicol), poli(acetato de vinilo) y poli(bencilcloruro de vinilo); policarboxilatos y polímeros sustituidos con carboxi; y mezclas de los mismos. Entre los agentes tensioactivos minerales poliméricos adecuados se incluyen los polímeros de tipo alcohol sustituidos con carboxi descritos en US-5.292.501; US-5.213.789, US-5.093.170; US-5.009.882; y US-4.939.284; concedidas todas a Degenhardt y col., y los polímeros derivados de difosfonato en US-5.011.913, concedida a Benedict y col.; los polímeros aniónicos sintéticos incluidos poliácridatos y copolímeros de anhídrido maleico o ácido y metil-vinil-éter (p. ej., Gantrez), como se describe, por ejemplo, en US-4.627.977, concedida a Gaffar y col. Un polímero preferido es poli(ácido acrílico) modificado con difosfonato. Los polímeros con actividad deben tener suficiente propensión a unirse a las superficies para poder desorber las proteínas de película y permanecer unidos a las superficies de esmalte. Para las superficies dentales, son preferidos los polímeros con funciones fosfato o fosfonato de cadena lateral, aunque pueden resultar eficaces otros polímeros con actividad de unión a minerales dependiendo de su afinidad en términos de adsorción.

Otros ejemplos de agentes tensioactivos minerales poliméricos que contienen fosfonato incluyen los polímeros de tipo difosfonato geminales descritos como agente anticálculos en US-4.877.603, concedida a Degenhardt y col.; copolímeros que contienen el grupo fosfonato descritos en US-4.749.758, concedida a Dursch y col. y GB-1.290.724 (ambas concedidas a Hoechst) y que son adecuados para usar en composiciones detergentes y composiciones limpiadoras; y los copolímeros y cotelómeros descritos como útiles para las aplicaciones que incluyen inhibición del sarro y de la corrosión, recubrimientos, cementos y resinas de intercambio iónico en US-5.980.776 concedida a Zakikhani y col. y US-6.071.434 concedida a Davis y col. Entre los polímeros adicionales se incluyen copolímeros solubles en agua de ácido vinilfosfónico y ácido acrílico y sales de los mismos descritos en GB-1.290.724 en la que los copolímeros contienen de aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 % en peso de ácido vinilfosfónico y de aproximadamente 90 % a aproximadamente 10 % en peso de ácido acrílico, más especialmente en la que los copolímeros tienen una relación de peso de ácido vinilfosfónico a ácido acrílico de 70 % de ácido vinilfosfónico a 30 % de ácido acrílico; de 50 % de ácido vinilfosfónico a 50 % de ácido acrílico; o de 30 % de ácido vinilfosfónico a 70 % de ácido acrílico. Otros polímeros adecuados incluyen los polímeros solubles en agua descritos por Zakikhani y Davis preparados copolimerizando los monómeros de difosfonato o de polifosfonato que tienen uno o más enlaces C=C insaturados (p. ej., ácido viniliden-1,1-difosfónico y ácido 2-(hidroxifosfinil)etiliden-1,1-difosfónico), con al menos otro compuesto que tenga enlaces C=C insaturados (p. ej., monómeros de acrilato y metacrilato) como, por ejemplo, los que tienen la siguiente estructura:

**1. Co-telómero de ácido acrílico y ácido 2-(hidroxifosfinil)etiliden-1,1-difosfónico con la estructura:**



**2. Co-polímero de ácido acrílico y ácido vinildifosfónico con la estructura:**



Entre los polímeros adecuados se incluyen los polímeros de difosfonato/acrilato proporcionados por Rhodia con la designación ITC 1087 (PM promedio 3000-60.000) y Polymer 1154 (PM 6000-55.000).

Un PMSA preferido será estable con otros componentes de la composición para el cuidado bucal como, por ejemplo, fluoruro iónico e iones de metal. También son preferidos los polímeros que experimentan una hidrólisis limitada en formulaciones de elevado contenido en agua, permitiendo por lo tanto una formulación sencilla de dentífrico o de colutorio de fase única. Si el PMSA no tiene estas propiedades de estabilidad, una opción es una formulación de fase dual con el agente tensioactivo mineral polimérico separado del fluoruro o de otro componente incompatible. Otra opción es formular las composiciones no acuosas, prácticamente no acuosas o de contenido limitado en agua para minimizar la reacción entre el PMSA y otros componentes.

Un PMSA preferido es un polifosfato. Generalmente se entiende que un polifosfato consiste en dos o más moléculas de fosfato dispuestas principalmente en una configuración lineal, aunque pueden estar presentes algunos derivados cíclicos. Aunque los pirofosfatos (n=2) son técnicamente polifosfatos, los polifosfatos deseados son aquellos que tienen unos tres o más grupos fosfato, de modo que la adsorción superficial en las concentraciones eficaces produzca suficientes funciones fosfato no unidas que potencien la carga aniónica superficial, así como el carácter hidrófilo de las superficies. Las sales de polifosfato inorgánicas deseadas incluyen tripolifosfato y hexametáfosfato, entre otras. Los polifosfatos mayores que los tetrapolifosfatos se encuentran usualmente como productos vítreos amorfos. En las composiciones de la presente invención son preferidos los polifosfatos lineales que tienen la fórmula:

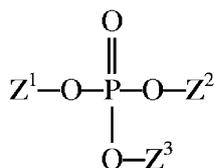


en donde X es sodio, potasio o amonio y n es un promedio de aproximadamente 3 a aproximadamente 125. Son polifosfatos preferidos los que tienen un valor de n de aproximadamente 6 a aproximadamente 21 en promedio como, por ejemplo, los conocidos comercialmente como Sodaphos (n≈6), Hexaphos (n≈13), y Glass H (n≈21) y fabricados por FMC Corporation y Astaris. Estos polifosfatos se pueden usar solos o en combinación. Los polifosfatos son susceptibles de experimentar hidrólisis en formulaciones de alto contenido en agua a pH ácido, especialmente a pH inferior a 5. Por lo tanto, se prefiere utilizar polifosfatos de cadena más larga, en particular Glass H, con un promedio de longitud de cadena de aproximadamente 21. Se cree que dichos polifosfatos de

cadena más larga, cuando experimentan hidrólisis, producen polifosfatos de cadena más corta que siguen siendo eficaces para depositarse sobre los dientes y que proporcionan una ventaja de prevención de manchas.

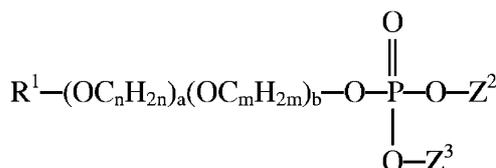
5 Pueden usarse otros compuestos polifosforilados además de, o en lugar del, polifosfato, en particular compuestos de inositol polifosforilados como, por ejemplo, ácido fítico, mio-inositol pentakis(dihidrógeno fosfato); mio-inositol tetraquis(dihidrógeno fosfato), mio-inositol triquis(dihidrógeno fosfato), y un metal alcalino, metal alcalinotérreo o sal de amonio de los mismos. En la presente memoria se prefiere el ácido fítico, también conocido como mio-  
10 inositol-1,2,3,4,5,6-hexakis (dihidrógeno fosfato) o ácido inositol hexafosfórico, y sus sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo o de amonio. En la presente memoria, el término "fitato" incluye ácido fítico y sus sales, así como otros compuestos de tipo inositol polifosforilados.

Otra clase adicional de compuestos de tipo organofosfato tensioactivos útiles como agentes persistentes en los dientes comprende monoésteres, diésteres o triésteres de fosfato representados por la siguiente estructura general



15 en donde  $Z^1$ ,  $Z^2$ , o  $Z^3$  pueden ser iguales o diferentes, siendo al menos uno de ellos un resto orgánico, preferiblemente seleccionado de un grupo alquilo o alquenilo lineal o ramificado de 6 a 22 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por uno o más grupos fosfato; un grupo alquilo o alquenilo, (poli)sacárido, poliol o poliéter alcoxilado.

20 Algunos agentes preferidos incluyen ésteres fosfato de alquilo o alquenilo representados por la siguiente estructura:



25 en donde  $R^1$  representa un grupo alquilo o alquenilo lineal o ramificado de 6 a 22 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por uno o más grupos fosfato; n y m son, individualmente y por separado, de 2 a 4, y a y b individualmente y por separado, son de 0 a 20;  $Z^2$  y  $Z^3$  pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, metal alcalino, amonio, alquilamina protonada o alquilamina protonada funcional tal como alcanolamina, o un grupo  $R^1\text{-(OC}_n\text{H}_{2n})_a\text{(OC}_m\text{H}_{2m})_b\text{-}$ . Entre los ejemplos de agentes preferidos se incluyen monoalquilfosfatos, dialquilfosfatos y trialquilfosfatos, y alquil-(poli)alcoxilfosfatos, tales como dodecilfosfato, laurilfosfato; laureth-1 fosfato; laureth-3 fosfato; laureth-9 fosfato; dilaueth-10 fosfato; trilaureth-4 fosfato; PEG-9 fosfato C12-18 y sales del mismo. Muchos son comercializados por proveedores como Croda; Rhodia; Nikkol Chemical; Sunjin; Alzo; Huntsman Chemical; Clariant y Cognis. Algunos agentes preferidos son poliméricos, por ejemplo, los que contienen grupos alcoxi que se repiten como parte polimérica, especialmente, 3 o más grupos etoxi, propoxi, isopropoxi o butoxi.

35 Agentes de tipo organofosfato polimérico adecuados adicionales incluyen fosfato de dextrano, fosfato de poliglucósido, fosfato de alquilpoliglucósido, fosfato de poliglicerilo, fosfato de alquil-poliglicerilo, poliéter fosfatos y fosfatos de poliol alcoxilados. Algunos ejemplos específicos son PEG-fosfato, PPG-fosfato, alquil-PPG-fosfato, PEG/PPG-fosfato, alquil-PEG/PPG-fosfato, PEG/PPG/PEG-fosfato, dipropilenglicol fosfato, PEG-glicerilfosfato, PBG (polibutilenglicol)-fosfato, PEG-ciclodextrinfosfato, PEG-fosfato de sorbitán, PEG-fosfato de alquilsorbitán, y PEG-fosfato de metilglucósido.

Los fosfatos no poliméricos adecuados adicionales incluyen fosfato de alquilmonoglicérido, fosfato de alquilsorbitán, fosfato de alquilmetilglucósido, fosfatos de alquilsacarosa.

45 La cantidad de agente persistente en los dientes será de forma típica de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 35 % en peso de la composición de uso oral total. En las formulaciones de dentífrico, la cantidad es preferiblemente de aproximadamente 2 % a aproximadamente 30 %, más preferiblemente de aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 % y, con máxima preferencia, de aproximadamente 6 % a aproximadamente 20 %. En composiciones de colutorio, la cantidad de agente persistente en los dientes es preferiblemente de  
50 aproximadamente 0,1 % a 5 % y, más preferiblemente, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 3 %.

Además de crear los efectos modificadores de la superficie, el agente persistente en los dientes puede también ejercer la función de solubilizar las sales insolubles. Por ejemplo, se ha descubierto que Glass H solubiliza sales estannoso insolubles. Por lo tanto, en las composiciones que contienen fluoruro estannoso, por ejemplo, el Glass H contribuye a disminuir las manchas debidas a los compuestos estannosos.

## Agentes quelantes

Las composiciones de la presente invención pueden, de forma opcional, contener agentes quelantes, también llamados secuestrantes, muchos de los cuales tienen actividad anticálculos. El uso de agentes quelantes en los productos para el cuidado bucal es ventajoso dada su capacidad para acomplejar calcio, por ejemplo, el que se encuentra en las paredes celulares de las bacterias. Los agentes quelantes también pueden atacar la placa eliminando calcio de los puentes de calcio, lo que ayuda a mantener esta biomasa intacta. Sin embargo, no es deseable utilizar un agente quelante que tenga una afinidad por el calcio demasiado elevada ya que esto puede provocar una desmineralización de los dientes, lo que iría en contra del objeto y la intención de la presente invención. Los agentes quelantes adecuados generalmente tendrán una constante de unión de calcio de aproximadamente  $10^1$  a  $10^5$  para proporcionar una limpieza mejorada con una formación de placa y de cálculos reducida. Los agentes quelantes también tienen la capacidad de formar complejos con iones metálicos y, por lo tanto, ayudar a prevenir sus efectos adversos sobre la estabilidad o aspecto de los productos. La quelación de iones como, por ejemplo, el hierro o el cobre, ayuda a retardar el deterioro oxidativo de los productos acabados.

Debido a que los agentes quelantes se unen al calcio, su presencia en la composición puede afectar a la disponibilidad de los iones calcio para proporcionar el efecto potenciador de la sustancia refrescante. Puede ser por lo tanto necesario ajustar el nivel de la fuente de calcio en la composición dependiendo del agente quelante utilizado. El agente quelante ideal para las presentes composiciones serían agentes que tengan capacidad de unirse al calcio y funcionen también como agente de solubilización y transporte del calcio a través de canales de iones receptores. Dichos agentes quelantes adecuados comprenden compuestos de fosfato solubles como, por ejemplo, los fitatos y los polifosfatos lineales que tienen tres o más grupos fosfato, tales como los descritos anteriormente en la presente memoria, incluidos tripolifosfato, tetrapolifosfato y hexametáfosfato, entre otros. Son polifosfatos preferidos los que tienen el número de grupos fosfato  $n$  con un valor promedio de aproximadamente 6 a aproximadamente 21, por ejemplo, los conocidos comercialmente como Sodaphos ( $n \approx 6$ ), Hexaphos ( $n \approx 13$ ), y Glass H ( $n \approx 21$ ). La cantidad de agente quelante en las composiciones dependerá del agente quelante usado y, de forma típica, será de al menos aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 20 %, preferiblemente de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 % y, más preferiblemente, de aproximadamente 1,0 % a aproximadamente 7 %.

Otros compuestos de fosfato útiles en la presente invención por su capacidad de unirse al calcio, solubilizarlo y transportarlo son los compuestos de organofosfato de superficie activa descritos anteriormente útiles como agentes persistentes en los dientes, incluidos monoésteres, diésteres o triésteres de fosfatos orgánicos.

Otros ejemplos de agentes quelantes son gluconato y citrato sódico o potásico; combinación de ácido cítrico/metal alcalino; tartrato disódico; tartrato dipotásico; tartrato sodio potásico; hidrogenotartrato de sodio; hidrógeno tartrato de potasio; y mezclas de los mismos.

Otros agentes quelantes adecuados para su uso en la presente invención son los policarboxilatos poliméricos aniónicos. Tales materiales son bien conocidos en la técnica y se emplean en forma de sus ácidos libres o sales de amonio o metal alcalino (p. ej., potasio y preferiblemente sodio) solubles en agua parcialmente o preferiblemente totalmente neutralizadas. Son ejemplos de los mismos los copolímeros de anhídrido maleico o de ácido maleico con otro monómero insaturado etilénicamente polimerizable en relación 1:4 a 4:1, preferiblemente metilviniléter (metoxietileno), que tienen un peso molecular (PM) de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 1.000.000. Estos copolímeros se encuentran disponibles, por ejemplo, como Gantrez® AN 139 (PM 500.000), AN 119 (PM 250.000) y grado farmacéutico S-97 (PM 70.000), de GAF Chemicals Corporation.

Otros policarboxilatos poliméricos incluyen los copolímeros 1:1 de anhídrido maleico con acrilato de etilo, metacrilato de hidroxietilo, N-vinil-2-pirrolidona, o etileno, siendo comercializado el último, por ejemplo, como Monsanto EMA n.º 1103, PM. 10.000 y EMA de grado 61, y los copolímeros 1:1 de ácido acrílico con metilo o metacrilato de hidroxietilo, acrilato de metilo o de etilo, isobutiviniléter o N-vinil-2-pirrolidona.

Los policarboxilatos poliméricos operativos adicionales se describen en US-4.138.477, concedida a Gaffar el 6 de febrero de 1979 y US-4.183.914, concedida a Gaffar y col. el 15 de enero de 1980 e incluyen copolímeros de anhídrido maleico con estireno, isobutileno o etilviniléter; ácidos poliacrílico, poliitacónico y polimaleico; y oligómeros sulfoacrílicos con un PM de tan solo 1.000, comercializados por Uniroyal ND-2.

## Otros principios activos

Las presentes composiciones pueden opcionalmente incluir otros principios activos, tales como agentes antimicrobianos. Dichos agentes incluyen agentes antimicrobianos insolubles en agua no catiónicos tales como difeniléteres halogenados, compuestos fenólicos incluidos fenol y sus homólogos, monoalquil o polialquil halofenoles aromáticos, resorcinol y sus derivados, compuestos bisfenólicos y salicilanilidas halogenadas, ésteres benzoicos y carbanilidas halogenadas. Los agentes antimicrobianos solubles en agua incluyen sales de amonio cuaternario y sales de bis-biguanida, y monofosfato de triclosano. Los agentes de amonio cuaternario incluyen aquellos en los que uno o dos de los sustituyentes en el nitrógeno cuaternario tienen una longitud de cadena de carbono (de forma típica grupo alquilo) de aproximadamente 8 a

aproximadamente 20, de forma típica de aproximadamente 10 a aproximadamente 18 átomos de carbono, mientras que los sustituyentes restantes (de forma típica grupo alquilo o bencilo) tienen un número menor de átomos de carbono, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 átomos de carbono, de forma típica grupos metilo o etilo. Bromuro de dodecil trimetil amonio, cloruro de tetradecilpiridinio, bromuro de domifeno, cloruro de N-tetradecil-4-etil piridinio, bromuro de dodecil dimetil (2-fenoxietil) amonio, cloruro de bencil dimetilestearilo amonio, cloruro de cetil piridinio, 5-amino-1,3-bis(2-etil-hexil)-5-metil hexa hidropirimidina cuaternizada, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de metil bencetonio son ilustrativos de agentes antibacterianos de tipo amonio cuaternario típicos. Otros compuestos son bis[4-(R-amino)-1-piridinio]alcanos como los descritos en la patente US-4.206.215, concedida a Bailey. Pueden también incluirse otros agentes antimicrobianos como, por ejemplo, sales de cobre, sales de cinc y sales estannosas. También resultan útiles las enzimas, incluidas endoglicosidasa, papaína, dextranasa, mutanasa y mezclas de las mismas. Dichos agentes se describen en las patentes US-2.946.725, concedida a Norris y col., y US-4.051.234, concedida a Gieske y col. Entre los agentes antimicrobianos preferidos se incluyen sales de cinc, sales estannosas, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, triclosano, monofosfato de triclosano, y aceites saborizantes como, por ejemplo, timol. El triclosán y otros agentes de este tipo se describen en la patente US-5.015.466, concedida a Parran, Jr. y col., y la patente US-4.894.220, concedida a Nabi y col. Estos agentes proporcionan ventajas antiplaca y están presentes de forma típica a niveles de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5,0 %, en peso de la composición.

Otro principio activo opcional que se puede añadir a las composiciones de la presente invención son los agentes desensibilizantes de la dentina para controlar la hipersensibilidad como, por ejemplo, sales de potasio, calcio, estroncio y estaño que incluyen nitrato, cloruro, fluoruro, fosfatos, pirofosfato, polifosfato, citrato, oxalato y sulfato.

#### Tensioactivos

Las presentes composiciones pueden también comprender tensioactivos, a los que comúnmente se alude también como agentes espumantes. Los tensioactivos adecuados son aquellos que son razonablemente estables y hacen espuma en una amplia gama de pH. El tensioactivo puede ser aniónico, no iónico, anfótero, de ion híbrido, catiónico o mezclas de los mismos.

Los tensioactivos aniónicos útiles en la presente memoria incluyen sales solubles en agua de alquilsulfatos que tengan de 8 a 20 átomos de carbono en el radical alquilo (p. ej., alquilsulfato sódico) y sales solubles en agua de monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos que tengan de 8 a 20 átomos de carbono. El laurilsulfato de sodio (SLS) y los sulfonatos de monoglicéridos de coco sódicos son ejemplos de tensioactivos aniónicos de este tipo. Otros tensioactivos aniónicos adecuados son sarcosinatos, tales como lauroil sarcosinato de sodio, tauratos, lauril sulfoacetato de sodio, lauroil isetionato de sodio, carboxilato laurato de sodio y dodecilbencenosulfonato de sodio. También se pueden emplear mezclas de tensioactivos aniónicos. Muchos tensioactivos aniónicos adecuados están descritos por Agrícola y col. en US-3.959.458. La presente composición de forma típica comprende un tensioactivo aniónico a un nivel de aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 9 %, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 5 % en algunas realizaciones, y de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % en otras realizaciones.

Otro tensioactivo adecuado se selecciona del grupo que consiste en tensioactivos de tipo sarcosinato, tensioactivos de tipo isetionato y tensioactivos de tipo taurato. Son preferidas para su uso en la presente invención las sales de metal alcalino o de amonio de dichos tensioactivos, por ejemplo, las sales de sodio y las sales de potasio de los siguientes: lauroil sarcosinato, miristoil sarcosinato, palmitoil sarcosinato, esterolil sarcosinato y oleoil sarcosinato. El tensioactivo de tipo sarcosinato puede estar presente en las composiciones de la presente invención de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2,5 %, preferiblemente de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2,0 %, en peso de la composición total.

Los tensioactivos catiónicos útiles en la presente invención incluyen derivados de compuestos alifáticos de amonio cuaternario que tienen una cadena alquílica larga que contiene de aproximadamente de 8 a 18 átomos de carbono como, por ejemplo, el cloruro de lauril trimetilamonio; cloruro de cetil trimetilamonio; cloruro de di-isobutilfenoxietil-dimetilbencilamonio; nitrito de coco alquiltrimetilamonio; fluoruro de cetil piridinio; etc. Son compuestos preferidos los fluoruros de amonio cuaternario descritos en US-3.535.421, concedida a Briner y col., en donde dichos fluoruros de amonio cuaternario tienen propiedades detergentes. Ciertos tensioactivos catiónicos pueden también actuar como germicidas en las composiciones descritas en la presente memoria. Los tensioactivos catiónicos tales como clorhexidina, aunque son adecuados para usar en la presente invención, no son preferidos debido a su capacidad para manchar los tejidos duros de la cavidad bucal. El experto en la técnica conoce esta posibilidad y debería incorporar tensioactivos catiónicos, teniendo en cuenta únicamente esta limitación.

Los tensioactivos no iónicos que se pueden utilizar en las composiciones de la presente invención incluyen compuestos producidos por la condensación de grupos óxido de alquileo (de naturaleza hidrófila) con un compuesto hidrófobo orgánico que puede ser de naturaleza alifática o alquilaromática. Ejemplos de tensioactivos no iónicos adecuados incluyen los Pluronic, condensados de poli(óxido de etileno) de alquilfenoles, productos derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto de reacción de óxido de propileno y etilendiamina, condensados de óxido de etileno de alcoholes alifáticos, óxidos de amina terciaria de cadena larga, óxidos de fosfina terciaria de cadena larga, dialquilsulfóxidos de cadena larga y mezclas de tales materiales.

Los tensioactivos anfóteros o de ion híbrido útiles en la presente invención incluyen derivados de amonio cuaternario alifático, fosfonio y sulfonio, en los que los radicales alifáticos pueden ser de cadena lineal o ramificada y en los que uno de los sustituyentes alifáticos contiene de aproximadamente 8 a 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo hidrosoluble aniónico, p. ej., carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Tensioactivos anfóteros adecuados incluyen tensioactivos de tipo betaína como los descritos en US-5.180.577, concedida a Polefka y col. Las alquildimetilbetaínas típicas incluyen decilbetaína o acetato de 2-(N-decil-N,N-dimetilamonio), de coco o acetato de 2-(N-coco-N, N-dimetilamonio), miristilbetaína, palmitilbetaína, laurilbetaína, cetilbetaína, estearilbetaína, etc. Las amidobetainas vienen ilustradas por la cocoamidoetilbetaína, la cocoamidopropilbetaína (CAPB) y la lauramidopropilbetaína.

#### 10 Agentes espesantes

Al preparar pasta o geles dentales, los agentes espesantes se añaden para proporcionar una consistencia deseada a la composición, para proporcionar características de liberación activas deseadas con el uso, para proporcionar estabilidad durante el almacenamiento, y para proporcionar estabilidad a la composición, etc. Los agentes espesantes adecuados contienen uno de, o una combinación de polímeros carboxivinílicos, carragenato, hidroxietilcelulosa (HEC), arcillas naturales y sintéticas (p. ej., Veegum y Iaponita) y sales solubles en agua de éteres de celulosa como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio (CMC) y carboximetilhidroxietilcelulosa de sodio. También se pueden utilizar gomas naturales tales como goma karaya, goma xantano, goma arábiga y goma tragacanto. Para mejorar aún más la textura, se puede utilizar silicato de magnesio y aluminio coloidal o sílice finamente dividida como parte del espesante.

Los polímeros de tipo carboxivinilo adecuados útiles como agentes espesantes o agentes gelificantes contienen carbómeros que son homopolímeros de ácido acrílico reticulados con un alquiléter de pentaeritritol o un alquiléter de sacarosa. Los carbómeros son comercializados por B.F. Goodrich como serie Carbopol®, incluidos Carbopol 934, 940, 941, 956, y mezclas de los mismos.

Se pueden usar los agentes espesantes que están de forma típica presentes en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 15 %, preferiblemente de aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 %, más preferiblemente de aproximadamente 4 % a aproximadamente 8 %, en peso de la composición de pasta o gel dental total. Pueden utilizarse concentraciones más elevadas para gomas de mascar, gominolas y pastillas de menta para el aliento, bolsitas, geles no abrasivos y geles subgingivales.

#### Humectantes

Otro material de vehículo opcional de las composiciones de la presente invención es un humectante. El humectante sirve para evitar que las composiciones de pasta de dientes se endurezcan al ser expuestas al aire y para proporcionar a las composiciones un tacto húmedo en la boca y, en determinados humectantes, transmitir un dulzor de sabor deseable a las composiciones de pasta de dientes. El humectante, basado en humectante puro, comprende generalmente de aproximadamente 0 % a aproximadamente 70 %, preferiblemente de aproximadamente 5 % a aproximadamente 25 %, en peso de las composiciones de la presente memoria. Los humectantes adecuados para usar en las composiciones de la presente invención incluyen alcoholes polihidroxilados comestibles como, por ejemplo, glicerina, sorbitol, xilitol, butilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol y trimetilglicina.

#### Materiales de vehículo diversos

El agua empleada en la preparación de composiciones orales comercialmente adecuadas debería ser preferiblemente de bajo contenido en iones y exenta de impurezas orgánicas. El agua puede comprender hasta aproximadamente 99 % en peso de las composiciones acuosas de la presente invención. Estas cantidades de agua incluyen el agua que se añade sola más la que se introduce con otros materiales, por ejemplo, con el sorbitol.

La presente invención puede también contener una sal de tipo bicarbonato de metal alcalino que puede desempeñar diversas funciones, incluida una función abrasiva, desodorante, tamponadora y ajustadora del pH. Las sales bicarbonato de metal alcalino son solubles en agua y, salvo que estén estabilizadas, tienden a liberar dióxido de carbono en un sistema acuoso. El bicarbonato sódico, también conocido como bicarbonato sódico, es una sal bicarbonato de metal alcalino usada habitualmente. La presente composición puede contener de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 30 %, preferiblemente de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 15 % y con máxima preferencia de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 %, de una sal bicarbonato de metal alcalino.

El pH de las presentes composiciones puede ajustarse utilizando agentes tamponadores. Agentes tamponadores, en la presente memoria, se refiere a agentes que pueden usarse para ajustar el pH de composiciones acuosas como, por ejemplo, enjuagues bucales y soluciones dentales, preferiblemente en un intervalo de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0. Los agentes tamponadores contienen bicarbonato sódico, fosfato monosódico, fosfato trisódico, hidróxido sódico, carbonato sódico, pirofosfato ácido de sodio, ácido cítrico, y citrato sódico. Los agentes tamponadores se incluyen de forma típica a un nivel de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 %, en peso de las composiciones de la presente invención.

En las presentes composiciones pueden utilizarse poloxámeros. Un poloxámero se clasifica como un tensioactivo no iónico y puede también funcionar como agente emulsionante, aglutinante, estabilizador, y con otras funciones relacionadas. Los poloxámeros son polímeros de bloque difuncionales que terminan en grupos hidroxilo primarios con pesos moleculares en el intervalo de 1000 a más de 15.000. Los poloxámeros se comercializan con el nombre comercial de Pluronic y Pluraflon de BASF. Los poloxámeros preferidos para esta invención son Poloxamer 407 y Pluraflon L4370.

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

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

Otros agentes opcionales que se pueden utilizar en las presentes composiciones incluyen copoliol dimeticonas seleccionadas de alquil y alcoxi copoliol dimeticonas, tales como alquil copoliol dimeticonas de C12 a C20 y mezclas de las mismas, que actúan como coadyuvantes para proporcionar ventajas sensoriales positivas en los dientes. Muy preferida es cetil copoliol dimeticona comercializada con el nombre comercial de Abil EM90. La copoliol dimeticona puede estar presente a un nivel de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 25 %, preferiblemente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 %, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 1,5 %, en peso.

#### Método de uso

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

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

En una realización de la presente invención, el método de uso implica un régimen que comprende cepillado con un dentífrico que contiene la sustancia o sustancias refrescantes y a continuación enjuague con un enjuague bucal que contiene el agente potenciador de la sustancia o sustancias refrescantes. O bien, el dentífrico puede contener el agente potenciador y el enjuague la sustancia o sustancias refrescantes no mentoladas. La hipótesis del régimen es ventajosa, por ejemplo, si el agente potenciador tal como una fuente de ion calcio puede presentar problemas de estabilidad con los componentes de bien el dentífrico o el enjuague o si se desea retrasar el inicio del efecto potenciador. Además, el enjuagado garantizará la distribución del refrescante y del agente potenciador por la totalidad de la boca dando como resultado una sensación de frescura refrescante en toda la boca. En otra realización, el régimen comprende cepillarse o enjuagarse con un producto que contiene una fuente de ion calcio y/o un agente de transporte de calcio y, a continuación, masticar una goma de mascar o chupar una gominola que contiene sustancia o sustancias refrescantes para proporcionar una sensación refrescante duradera. De forma alternativa, la sustancia o sustancias refrescantes y el agente o agentes potenciadores pueden estar presentes en todos los productos utilizados en los regímenes.

#### Ejemplos

Los ejemplos siguientes describen y demuestran más detalladamente realizaciones dentro del ámbito de la presente invención. Estos ejemplos se proporcionan solamente con fines ilustrativos y no están concebidos como limitaciones de la presente invención ya que son posibles muchas variaciones de los mismos sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Los ingredientes de la composición se muestran en % en peso salvo que se indique lo contrario.

#### Ejemplo I Composiciones de colutorio

A continuación, se muestran composiciones de colutorio según la presente invención (Ia, Ib, Id, Ie, Ih a Ij) obtenidas utilizando métodos convencionales y un ejemplo comparativo Ic con cantidades de componentes en % en peso. Las composiciones Ia y Ib que contenían niveles bastante bajos de la sustancia refrescante G-180 (22,5 ppm y 12,75 ppm) y aproximadamente 90 ppm de iones calcio se evaluaron en pruebas de análisis sensorial como sustancias que proporcionan una sensación refrescante que duraba al menos 30 minutos. En comparación, la

formulación de colutorio (lc) que contenía solamente mentol como sustancia refrescante y no contenía G-180 ni calcio proporcionó menores niveles de sensación refrescante de corta duración. A continuación, se muestran puntuaciones de sensación refrescante correspondientes a las formulaciones para diversos lapsos de tiempo. El efecto potenciador del calcio es aún más significativo, dado que las formulaciones de colutorio contienen etanol, que proporciona un efecto de calentamiento y por lo tanto cabría esperar que disminuyera la intensidad del frescor.

5

<b>Ingrediente</b>	<b>la</b>	<b>lb</b>	<b>lc</b>
Etanol, USP 190 grados proof	15,0	15,0	15,0
Glicerina	7,5	7,5	7,5
Polisorbato 80, NF	0,12	0,12	0,12
Aromatizante <sup>1</sup>	0,16	0,16	0,16
Sacarina sódica	0,067	0,067	0,06
Solución de color	0,04	0,04	0,04
Solución refrescante G-180 <sup>2</sup> (solución al 7,5 %)	0,03	0,017	-
Cloruro de calcio	0,025	0,025	-
Cloruro de cetilpiridinio	0,045	0,045	0,045
Ácido benzoico	0,005	0,005	0,005
Benzoato sódico	0,054	0,054	0,054
Agua	C.S.	C.S.	C.S.
Relación de peso calcio:sustancia refrescante	4,0	7,1	-
<b>Puntuaciones de sensación refrescante</b>			
<b>Tiempo transcurrido</b>	<b>la</b>	<b>lb</b>	<b>lc</b>
0 minutos (después de expulsar)	29,7	26,9	25,7
5 minutos	31,8	26,5	26,2
15 minutos	25,7	18,7	13,4
30 minutos	17,4	9,1	4,1
45 minutos	8,3	5,5	1,6
60 minutos	3,6	2,4	0,2
75 minutos	1,9	1,7	0,4
90 minutos	0,8	1,4	0,4

<b>Ingrediente</b>	<b>ld</b>	<b>le</b>	<b>lf</b>	<b>lg</b>	<b>lh</b>	<b>li</b>	<b>lj</b>
Etanol, USP 190 grados proof	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Glicerina	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Polisorbato 80, NF	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12
Aromatizante <sup>1</sup>	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16
Sacarina sódica	0,067	0,067	0,06	0,06	0,067	0,06	0,06
Solución de color	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
G-180 <sup>2</sup> (sol. al 7,5 %)	0,03	0,017	-	-	0,03	0,03	0,03
Cloruro de calcio	0,025	0,025	-	-	-	-	0,025
Cloruro de cetilpiridinio	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045
Ácido benzoico	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Benzoato sódico	0,054	0,054	0,054	0,054	0,054	0,054	0,054
Ácido fólico	0,05	0,1	0,4	3,0	0,4	3,0	
Alquilfosfato <sup>3</sup> (sol. al 30 %)	-	-	-	-	0,50		0,8
Agua	C.S.						

<sup>1</sup> El agente saborizante comprende aproximadamente un 31,3 % de mentol, proporcionando 500 ppm de mentol.

<sup>2</sup> G-180 Sustancia refrescante suministrada por Givaudan como una solución al 7,5 % en aceite de menta piperita.

10 <sup>3</sup> Laureth sulfato sódico suministrado por Rhodia

Ejemplo II Composiciones de colutorio al peróxido

15 Las composiciones de colutorio que contienen peróxido según la presente invención (Iib y Iie) se muestran a continuación con las cantidades de los componentes en % en peso. Estas composiciones se preparan utilizando métodos convencionales. Las composiciones de colutorio proporcionan un sabor de menta agradable de alto impacto durante el uso y un aliento fresco perceptible duradero.

Ingrediente	Ila	Ilb	Ilc	Ild	Ile	Ilf
Solución de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> al 35 %	4,286	4,286	4,286	2,143	4,286	4,286
Mentol	0,075	0,02	0,04	0,04	0,03	0,04
Sustancia refrescante WS-3	0,02		0,02	0,02		0,025
Sustancia refrescante WS-23						0,01
Sustancia refrescante G-180 <sup>1</sup> (sol. al 7,5 %)		0,03			0,03	
Sustancia refrescante MGA			0,15			
Agente saborizante de menta artificial <sup>2</sup>	0,145	0,135	0,135	0,15	0,135	0,135
Cloruro de calcio	0,025		0,025	0,02	0,025	0,025
Poloxámero 407	0,75	0,75	0,750	0,10	0,10	0,10
Glicerina	11,00	11,00	11,00	20,00	20,00	20,00
Propilenglicol	3,00	3,00		4,00	4,00	4,00
Sucralosa		0,05	---	---		
Sacarina sódica	0,08	---	0,068	0,06	0,08	0,06
Polifosfato <sup>3</sup>			1,00			
Ácido fítico		2,00				
Cloruro de cetilpiridinio				0,074	0,10	0,10
Citrato de Na	0,212	0,212				
Ácido cítrico	0,052	0,052	0,052			
Alcohol, USP			5,00			
Agua, purificada, USP	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.

<sup>1</sup> G-180 suministrado por Givaudan como una solución al 7,5 % en aceite de menta piperita.

<sup>2</sup> Agente saborizante de menta artificial que comprende salicilato de metilo, alcohol cinámico, eucaliptol, mentona y otros agentes saborizantes. En lugar del agente saborizante de menta artificial se puede utilizar un agente saborizante de menta que comprende aceites naturales (p. ej., de menta piperita, de anís, de clavo de olor, de abedul dulce).

<sup>3</sup> El polifosfato es Glass H (n ≈21) proporcionado por Astaris.

#### Ejemplo III Composiciones de dentífrico de fase dual

10 Las composiciones de dentífrico de fase dual según la presente invención están constituidas por una primera composición de dentífrico (IIIb) que contiene una fuente de iones calcio y una segunda composición de dentífrico (IIIc –IIIf) que contiene el agente de transporte de calcio e ingredientes que pueden interactuar con el calcio, tales como fluoruro, administradas preferiblemente en una relación de 50:50. La sustancia o sustancias refrescantes no mentoladas pueden estar presentes en la primera o en la segunda composición de dentífrico. Estas  
15 composiciones se preparan utilizando métodos convencionales.

Ingrediente	Primer dentífrico			Segundo dentífrico		
	IIIa	IIIb	IIIc	IIIc	IIIe	IIIc
Polifosfato Glass H	7,0	7,0				
Peróxido de calcio	1,0		5,0			
Cloruro de calcio		0,075				
Fluoruro sódico				0,486	0,486	
Fluoruro estannoso						0,908
Cloruro estannoso						3,0
Gluconato sódico						4,16
Agente saborizante de menta artificial <sup>1</sup>	1,0	1,0	1,0	0,4	0,9	1,0
Mentol	0,075	0,05	0,04			
Sustancia refrescante WS-3	0,02		0,02			
Sustancia refrescante WS-23			0,01	0,3	0,4	0,4
Sustancia refrescante G-180 <sup>2</sup> (sol. al 7,5 %)		0,4				
Sacarina sódica	0,5	0,5	0,5	0,3	0,5	0,3
Solución de color				0,30	0,40	0,30
Glicerina	43,2	26,8	24,2	44,5	9,0	29,0
Sorbitol					29,594	
Poloxámero 407	5,0	5,0	5,0	21,0		15,5

Polietilenglicol	3,0	3,0	3,0		3,0	
Propilenglicol	5,0	5,0	5,0			
Carboximetilcelulosa	0,6	0,6	0,6			
Carbómero					0,2	
Alquilsulfato sódico (sol. al 27,9 %)	4,0	4,0	4,0		4,0	
Sílice abrasiva	20,0	22,0	22,0		22,5	23,0
Hidróxido sódico (sol. al 50 %)						1,0
Bicarbonato sódico			15,0			
Carbonato sódico	2,0	2,0	2,0			
Dióxido de titanio	0,5	0,5	0,5			
Goma xantano	0,2	0,2	0,2		0,6	
Pirofosfato sódico					0,5	
Pirofosfato tetrasódico					3,22	
Ácido fítico				0,2	0,8	5,0
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.

1 Agente saborizante de menta artificial que comprende salicilato de metilo, alcohol cinámico, eucaliptol, mentona y otros agentes saborizantes. En lugar del agente saborizante de menta artificial se puede utilizar un agente saborizante de menta que comprende aceites naturales (p. ej., de menta piperita, de anís, de clavo de olor, de abedul dulce).

2 G-180 suministrado por Givaudan como una solución al 7,5 % en aceite de menta piperita.

5

Ejemplo IV composiciones dentífricas

Los ejemplos IVa a IVi, IVk a IVn ilustran composiciones de dentífrico según la presente invención. Las composiciones se pueden preparar utilizando métodos convencionales.

10

Ingrediente	IVa	IVb	IVc	IVd	IVe	IVf	IVg	IVh	IVi
Peróxido de calcio			0,10						
Cloruro de calcio	0,1	0,075		0,15	0,2				
Carbómero 956	0,2			0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
CMC		0,75	0,2			1,0	1,0	1,0	1,0
Solución de color (1 %)	0,05	0,05	0,50	0,75	0,18	0,02	0,25	0,05	0,05
Agente saborizante de gaulteria					0,15				
Agente saborizante de fruta menta		0,55							
Agente saborizante de menta	0,59		0,45		0,42	1,0	1,2	1,0	1,0
Agente saborizante de canela				0,5					
Vainillil butil éter					0,02				
WS-23			0,02	0,05	0,02				
WS-3			0,02	0,05	0,02				
MGA				0,2					
Mentol	0,52	0,55	0,56	0,15	0,58				
G-180	0,01	0,03	0,015	0,004	0,01	0,01	0,03	0,008	0,02
Sorbato de potasio						0,004	0,008	0,004	0,004
Poloxámero 407			1,0		0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Polietilenglicol 300	3,0	3,0		3,00					
Polietilenglicol 600			2,3						
Propilenglicol			10,0						
Sacarina sódica	0,46	0,5	0,45	0,4	0,58	0,4	0,4	0,4	0,4
Sucralosa							0,02	0,02	0,02
Sílice abrasiva	22,0	31,0	20,0	21,0	17,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Benzoato sódico						0,004	0,004	0,004	0,004
Espesante de sílice			2,0			7,0	7,0	7,0	7,0
Bicarbonato sódico		1,50	9,0						
Carbonato sódico		0,50							
NaOH sol. al 50 %			1,74	2,20		2,0	2,0	2,0	2,0
Lauril sulfato de Na (sol. al 27,9 %)	4,0	5,0	3,0	4,0	4,0			3,0	2,0

ES 2 626 230 T3

Fluoruro sódico						0,243	0,243	0,243	
MFP de sodio	0,76	0,76	0,76	0,76	0,76				0,76
Glicerina USP 99,7 %	9,0	11,9	33,0	9,0					
Sol. sorbitol USP	24,3	24,5	4,0	44,7	56,9	43,0	43,0	40,0	38,0
Pirofosfato tetrasódico, anhidro	2,05	5,045	3,85		3,85				
Pirofosfato tetrapotásico (sol. al 60 %)	6,38								
Pirofosfato sódico ácido	2,1			4,0	1,0	4,3	4,5	4,5	2,0
Alquilfosfato <sup>3</sup>						3,5	6,7	3,5	3,5
Cocoamidopropilbetaína (sol. 30 %)						3,5			
Dióxido de titanio	0,5		1,0		0,25	0,3	0,3	0,2	0,2
TiO <sub>2</sub> /Pellets de cera carnaúba		0,6		0,3					
Goma xantano	0,6		0,4	0,45	0,7	0,3	0,3	0,3	0,3
Agua, purificada, USP	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.

<sup>3</sup> Laureth sulfato sódico suministrado por Rhodia

Ingrediente	IVj	IVk	IVI	IVm	IVn
Carbonato cálcico				40,0	
Fosfato de calcio dibásico dihidratado			35,0		
Cloruro de calcio	0,05				
Sílice abrasiva	24,0	12,5			17,0
Ácido fítico		0,8			2,0
Gantrez® S-97			2,0		
Solución de color (1 %)	0,05	0,05			0,175
Sacarina sódica	0,47	0,25	0,3	0,3	0,58
Agente saborizante de especia menta				1,0	
Agente saborizante de gaulteria		1,2			0,15
Agente saborizante de menta	0,3		0,6	0,5	0,42
Agente saborizante de canela	0,184				
Sustancia refrescante WS-23	0,03				0,02
Sustancia refrescante WS-3	0,03				0,02
MGA	0,08	0,08			
Mentol	0,38	0,24	0,2	0,5	0,58
G-180	0,075	0,005	0,004	0,008	0,01
Glicerina	16,5		15,00		
Solución de sorbitol	10,5	33,0	11,5	14,0	57,0
Poloxámero 407					0,20
Polietilenglicol 300				2,5	
Polietilenglicol 600			3,0		
Carbómero 956		0,3			0,2
CMC 7M8SF	1,0	1,0	1,0	1,0	
HEC 250MX		0,5			
Lauril sulfato de sodio (sol. 27,9 %)	7,5	7,0	5,5	7,0	4,0
NaOH sol. al 50 %		1,0			
Monofluorofosfato de sodio	0,76		0,76	0,76	0,76
Fluoruro sódico		0,32			
Gluconato sódico		1,0			
Cloruro estannoso dihidratado		1,0			
Citrato de cinc		0,5			
Nitrato potásico	5,0				
Fosfato sódico, tribásico	3,2				
Pirofosfato tetrasódico, anhidro			0,5	0,5	3,85
Pirofosfato sódico					1,0
Dióxido de titanio	0,5	0,5			0,25
Goma xantano (Keltrol 1000)	0,5				0,7

ES 2 626 230 T3

Carragenato		0,5			
Agua, purificada, USP	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.

Ejemplo V Dentífrico + Régimen de enjuague

- 5 El ejemplo VB ilustra un régimen que incluye un dentífrico que contiene la sustancia o sustancias refrescantes no mentoladas y un colutorio que contiene el agente potenciador. El régimen puede incluir cepillar primero con el dentífrico y a continuación hacer gárgaras con uno de los colutorios o con una mezcla de estos.

Dentífrico		Enjuague		A	B
Ingrediente	% en peso	Ingrediente	% en peso	% en peso	% en peso
Carragenato	0,6	Etanol, USP 190 grados proof	15,0	7,5	7,5
Solución de color (1 %)	0,3	Glicerina	7,5	10,5	10,5
Agente saborizante de gaulteria	0,56	Polisorbato 80	0,12	0,12	0,12
Sustancia refrescante WS-3	0,09	Sabor	0,16	0,16	0,16
Mentol	0,35	Sacarina sódica	0,06	0,06	0,06
Sustancia refrescante G-180	0,015	Solución de color	0,04	0,04	0,04
Polietilenglicol 300	7,0	Cloruro de cetilpiridinio	0,045	0,045	0,045
Propilenglicol	7,0	Ácido benzoico	0,005	0,005	0,005
Sacarina sódica	0,5	Benzoato sódico	0,054	0,054	0,054
Sílice abrasiva	25,0	Ácido fítico		0,4	0,4
Gluconato sódico	0,652	Agua	C.S.	C.S.	C.S.
Lauril sulfato sódico	3,4				
Fosfato sódico, tribásico	1,1				
Polifosfato sódico (Glass H)	13,0				
Fluoruro estannoso	0,454				
Goma xantano	0,25				
Lactato de cinc dihidratado	2,5				
Glicerina USP	C.S.				

**REIVINDICACIONES**

1. Composiciones para la higiene personal para uso de cuidado bucal que comprenden
  - 5 (a) una composición saborizante que comprende una o más sustancias refrescantes no mentoladas seleccionadas de glicerolacetal de mentona, N-(4-cianometilfenil)-p-mentanocarboxamida y mezclas de los mismos,
  - 10 (b) una fuente de iones calcio seleccionada de haluros de calcio, nitrato de calcio, nitrito de calcio, fosfato de calcio, pirofosfato de calcio, polifosfato de calcio, sulfato de calcio, carbonato de calcio, hipoclorito de calcio, formiato de calcio, acetato de calcio, citrato de calcio, lactato de calcio, maleato de calcio, gluconato de calcio, tartrato de calcio, glicerofosfato de calcio, butirato de calcio, isobutirato de calcio, oxalato de calcio, péptido de calcio, fosfopéptido de calcio, óxidos de calcio o hidróxidos de calcio, en donde la relación de calcio a sustancia refrescante es de al menos 0,5 a 1 y
  - 15 (c) un vehículo oralmente aceptable.
2. Una composición según la reivindicación 1, en donde la relación de calcio a sustancia refrescante es de 1:1 o superior.
- 20 3. Una composición según las reivindicaciones 1 o 2, en donde la fuente de iones calcio es una sal de calcio inorgánica u orgánica que proporciona de al menos 10 ppm hasta 10.000 ppm de iones  $\text{Ca}^{2+}$  en la composición, preferiblemente al menos 50 ppm de iones  $\text{Ca}^{2+}$ , más preferiblemente de al menos 150 ppm a 500 ppm de iones  $\text{Ca}^{2+}$  en peso de la composición.
- 25 4. Una composición para uso de cuidado bucal según la reivindicación 1, que comprende además mentol a un nivel de al menos 0,01 % en peso de la composición.
5. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la N-(4-cianometilfenil)-p-mentanocarboxamida se proporciona como una solución al 7,5 % en aceite saborizante.
- 30 6. Composiciones para la higiene personal para uso de cuidado bucal que comprenden
  - 35 (a) una composición saborizante que comprende una mentanocarboxamida como una sustancia refrescante no mentolada,
  - (b) un agente de transporte de calcio seleccionado de un fitato; un monoéster, diéster o triéster de fosfato orgánico, un policarboxilato; metal alcalino, metal alcalinotérreo o sales de amonio de los mismos y mezclas de los mismos, a un nivel de al menos 0,1 % en peso de la composición, y
  - (c) un vehículo oralmente aceptable.
- 40 7. La composición para la higiene personal según la reivindicación 6, en donde la sustancia refrescante no mentolada es N-(4-cianometilfenil)-p-mentanocarboxamida.
8. La composición para la higiene personal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la sustancia o sustancias refrescantes no mentoladas están presentes de 0,001 % a 1,5 % en peso.
- 45 9. La composición para la higiene personal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición comprende mentol en un intervalo de composición final de 0,010 % a 2,0 % en peso.