

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 445**

51 Int. Cl.:

A61K 8/43 (2006.01)

A61K 8/44 (2006.01)

C07C 237/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.11.2015 PCT/US2015/060166**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2016 WO16077464**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2015 E 15801572 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 3217952**

54 Título: **Derivados de aminoácidos y sus usos**

30 Prioridad:

11.11.2014 US 201462078187 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.07.2019

73 Titular/es:

**JOHNSON & JOHNSON CONSUMER INC.
(100.0%)
199 Grandview Road
Skillman, NJ 08558, US**

72 Inventor/es:

**GAMBOGI, ROBERT J.;
GEONNOTTI, ANTHONY R. III;
GIANO, MICHAEL C. y
PETERSEN, LATRISHA**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 719 445 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).

DESCRIPCION

Derivados de aminoácidos y sus usos

5 ANTECEDENTES

En la técnica se conocen una variedad de derivados de aminoácidos para una variedad de usos. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 5.874.068, WO2003/013454, y US2010/0330136 divulgan el uso del éster etílico de lauril arginina ("LAE"), y ciertos compuestos relacionados, para su uso en composiciones orales. Además, la LAE se usa actualmente en enjuagues bucales hidroalcohólicos para prevenir la unión bacteriana. Sin embargo, los solicitantes han reconocido que la LAE tiende a carecer de estabilidad suficiente para ser útil en enjuagues bucales con bajo contenido de alcohol o sin alcohol.

Además, otros documentos como la WO2008/137758A2 y la WO2000/011022 divulgan clases amplias de compuestos, que pueden incluir ciertos derivados de aminoácidos, para usos tales como la administración de fármacos o los beneficios finales antitumorales, respectivamente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

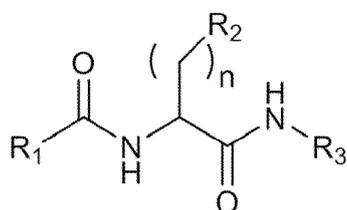
La **Figura 1** es un cromatógrafo de HPLC y un gráfico de espectrometría de masas de [amino({[4-dodecanamido-4-(etilcarbamoil)butil]amino})metilideno]azanio.

La **Figura 2** es un dibujo de la estructura química y el gráfico de espectrometría de masas de [amino({[4-dodecanamido-4-(etilcarbamoil)butil]amino})metilideno]azanio.

Figura 3: es un gráfico de $^1\text{H-NMR}$ de [amino({[4-dodecanamido-4-(etilcarbamoil)butil]amino})metilideno]azanio.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos derivados de aminoácidos desarrollados por los solicitantes que se describen por la Fórmula I:



(I)

en la que:

R_1 es un grupo alquilo $C_7 - C_{17}$;
 R_2 se selecciona del grupo que consiste de la base libre y las formas de sal correspondientes de los grupos funcionales:



dichas versiones de sales que tienen un anión X, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de acetato, benzoato, besilato, bromuro, cloruro, clorotefilinato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluconato, hipurato, yoduro, fluoruro, lactato, laurilsulfato, malato, laeato, mesilato metilsulfato, napsilato, nitrato, octadecanoato, oxalato, pamoato, fosfato, poligalacturonato, succinato, sulfato, tartrato y tosilato;
 n es de 1 a 4; y

R_3 es un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.
 R_1 es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene una cadena de carbonos de 7 a 17 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo y heptadecilo. En otras realizaciones más, R_1 es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene una

cadena de carbono de 9 a 14 átomos de carbono, incluyendo por ejemplo, decilo, undecilo, dodecilo hasta tetradecilo. En ciertas realizaciones, R_1 es un grupo undecilo. En ciertas realizaciones, R_1 es un grupo heptilo. En ciertas realizaciones, R_1 es un grupo heptadecilo.

5 Las composiciones de Fórmula I comprenden un grupo R_2 que es un grupo funcional guanidinilo en su forma de base libre (-NH(CNH)NH₂) o una sal del mismo como se describe en las reivindicaciones. Los ejemplos de sales de amina y sales de guanidinilo adecuadas incluyen sales de tales grupos que tienen un anión (X-) seleccionado del grupo que consiste de acetato, benzoato, besilato, bromuro, cloruro, cloroteofilinato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluconato, hipurato, yoduro, fluoruro, lactato, laurilsulfato, malato, laeato, mesilato, metisulfato, napsilato, nitrato, octadecanoato, oxalato, pamoato, fosfato, poligalacturonato, succinato, sulfato, tartrato y tosilato. En ciertas realizaciones, la composición de la presente invención tiene un grupo R_2 que es un grupo amina en su forma de base libre (-NH₂). En ciertas otras realizaciones, la composición de la presente invención tiene un grupo R_2 que es un grupo guanidinilo en su forma de base libre (-NH(CNH)NH₂). En ciertas realizaciones, la composición de la presente invención tiene un grupo R_2 que es una sal de amina que tiene un anión seleccionado del grupo que consiste de acetato, benzoato, besilato, bromuro, cloruro, cloroteofilinato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluconato, hipurato, yoduro, fluoruro, lactato, laurilsulfato, malato, laeato, mesilato, metisulfato, napsilato, nitrato, octadecanoato, oxalato, pamoato, fosfato, poligalacturonato, succinato, sulfato, tartrato y tosilato. En ciertas otras realizaciones, la sal de amina de R_2 tiene un anión seleccionado del grupo que consiste de acetato, benzoato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, gluconato, yoduro, fluoruro, lactato, malato, nitrato, oxalato, fosfato, sulfato y, en ciertas otras realizaciones, un anión seleccionado del grupo que consiste de bromuro, cloruro, yoduro, fluoruro, oxalato y fosfato. Además, en ciertas realizaciones, la composición de la presente invención tiene un grupo R_2 que es una sal de guanidinilo que tiene un anión seleccionado del grupo que consiste de acetato, benzoato, besilato, bromuro, cloruro, cloroteofilinato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluconato, hipurato, yoduro, fluoruro, lactato, laurilsulfato, malato, laeato, mesilato, metisulfato, napsilato, nitrato, octadecanoato, oxalato, pamoato, fosfato, poligalacturonato, succinato, sulfato, tartrato y tosilato. En ciertas otras realizaciones, la sal de guanidinilo de R_2 tiene un anión seleccionado del grupo que consiste de acetato, benzoato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, gluconato, yoduro, fluoruro, lactato, malato, nitrato, oxalato, fosfato, sulfato y en ciertas otras realizaciones, un anión seleccionado del grupo que consiste de bromuro, cloruro, yoduro, fluoruro, oxalato y fosfato.

30 Las composiciones de la Fórmula I pueden tener cualquier grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado adecuado que tenga de 1 a 6 carbonos para R_3 . Los ejemplos de grupos alifáticos lineales o ramificados, saturados o insaturados adecuados que tienen de 1 a 6 carbonos incluyen, grupos alquilo de C₁ a C₆ lineales o ramificados como, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, terc-pentilo, neopentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, neohexilo; así como grupos alquenilo de C₂ a C₆ lineales o ramificados como vinilo, alilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, y similares. En ciertas realizaciones, R_3 es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene una cadena de carbono de 1 a 4 átomos de carbono incluyendo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo. En ciertas otras realizaciones, R_3 es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene una cadena de carbono de 1 a 3 átomos de carbono, incluyendo por ejemplo, metilo, etilo, propilo e isopropilo. En ciertas realizaciones, R_3 es un grupo etilo.

40 En ciertas realizaciones, R_3 es un grupo alquenilo lineal o ramificado que tiene una cadena de carbono de 2 a 6 átomos de carbono incluyendo, por ejemplo, vinilo, alilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, y similares así como una mezcla de los mismos. En ciertas otras realizaciones, R_3 es un grupo alquilenilo lineal o ramificado que tiene una cadena de carbono de 2 a 4 átomos de carbono, incluyendo por ejemplo, vinilo, alilo, propenilo y butenilo.

45 En los compuestos de Fórmula I, n es de 1 a 4, en ciertas realizaciones de 2 a 4, en ciertas realizaciones de 3 a 4. En ciertas realizaciones n es 1, en otras realizaciones n es 2 en otras realizaciones n es 3 y en otras realizaciones n es 4.

50 De acuerdo con ciertas realizaciones de la invención, los compuestos de Fórmula I son compuestos en los que R_2 es un grupo funcional guanidinilo en su forma de base libre (-NH(CNH)NH₂) o una sal del mismo; n es 3 o 4, preferiblemente 3; R_3 es un grupo alifático que tiene una cadena de carbono de aproximadamente 2 átomos de carbono, por ejemplo un grupo etilo; y R_1 es un grupo alquilo, que tiene de 9 a 16 átomos de carbono, incluyendo de 10 a 16 átomos de carbono, de 10 a 15 átomos de carbono, de 10 a 14 átomos de carbono, de 10 a 13 átomos de carbono, de 11 a 14 átomos de carbono, de 11 a 15 átomos de carbono, de 11 a 16 átomos de carbono, y 11, y/o 3 átomos de carbono.

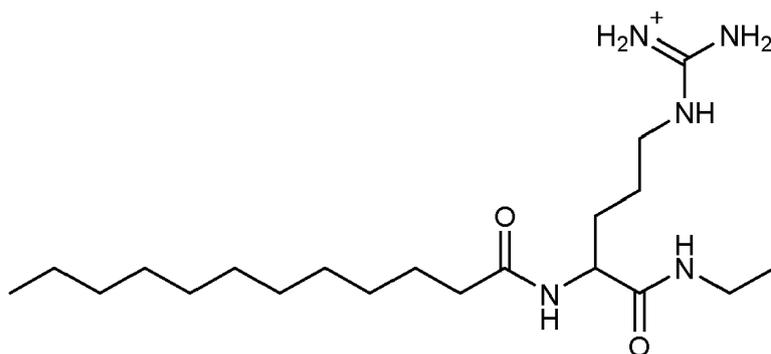
60 En ciertas otras realizaciones, los compuestos de Fórmula I son compuestos en los que R_2 es un grupo funcional guanidinilo en su forma de base libre (-NH(CNH)NH₂) o una sal del mismo; n es 3; R_1 es un grupo alquilo, que tiene 11 átomos de carbono; y R_3 es un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado incluyendo, por ejemplo, un grupo alquilo, que tiene una longitud de cadena de carbono de 1 a 11 átomos de carbono, incluyendo de 2 a 10 átomos de carbono, de 2 a 9 átomos de carbono, de 2 a 8 átomos de carbono, de 3 a 11 átomos de carbono, de 3 a 10 átomos de carbono, de 3 a 9 átomos de carbono, de 3 a 8 átomos de carbono y 2, aproximadamente 6 y/u 8 átomos de carbono.

65

En ciertas otras realizaciones, los compuestos de Fórmula I son compuestos en los que R₂ es un grupo funcional guanidinilo en su forma de base libre (-NH(CNH)NH₂) o una sal del mismo; n es 3; R₁ es un grupo alquilo, que tiene aproximadamente 7 átomos de carbono; y R₃ es un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado incluyendo, por ejemplo, un grupo alquilo, que tiene una longitud de cadena de carbono de 7 a 16 átomos de carbono, incluyendo de 7 a 15 átomos de carbono, de 7 a 14 átomos de carbono, de 7 a 13 átomos de carbono, de 7 a 12 átomos de carbono, de 7 a 11 átomos de carbono, y 7, y/o 11 átomos de carbono.

En ciertas otras realizaciones, los compuestos de Fórmula I para su uso en un método de inhibición de la placa en la cavidad oral tal como se describe en las reivindicaciones son compuestos en los que R₂ es un grupo amina en su forma de base libre (-NH₂) o una sal del mismo; y n es 1, 3 o 4. Los ejemplos de tales compuestos incluyen aquellos en los que n es 3; R₁ es un grupo alquilo, que tiene aproximadamente 7 átomos de carbono; y R₃ es un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado incluyendo, por ejemplo, un grupo alquilo, que tiene una longitud de cadena de carbono de 1 a 11 átomos de carbono, incluyendo de 2 a 10 átomos de carbono, de 2 a 9 átomos de carbono, de 2 a 8 átomos de carbono, de 3 a 11 átomos de carbono, de 3 a 10 átomos de carbono, de 3 a 9 átomos de carbono, de 3 a 8 átomos de carbono, y aproximadamente 8, y/o 11 átomos de carbono. Otros ejemplos incluyen compuestos en los que n es 3; R₁ es un grupo alquilo, que tiene 11 átomos de carbono; y R₃ es un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado incluyendo, por ejemplo, un grupo alquilo, que tiene una longitud de cadena de carbono de 1 a 11 átomos de carbono, incluyendo de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 9 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, de 2 a 11 átomos de carbono, de 2 a 10 átomos de carbono, de 2 a 9 átomos de carbono, de 2 a 8 átomos de carbono, de 2 a 7 átomos de carbono, de 2 a 6 átomos de carbono, y 2 y/o 6 átomos de carbono.

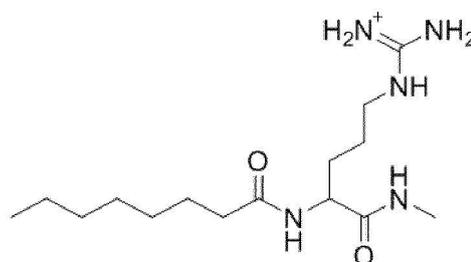
Un ejemplo de un compuesto de Fórmula I de la presente invención es [amino([[4-dodecanamido-4-(etilcarbamoil)butil]amino})metilideno]azanio (compuesto 9) como se muestra a continuación.



Como se muestra en la fórmula anterior, el compuesto 9 representa un compuesto de fórmula I en la que R₁ es un grupo undecilo, R₂ es un grupo guanidinilo en su forma de base libre, R₃ es un grupo etilo y n es 3.

Otros ejemplos de compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a los compuestos descritos por las fórmulas:

Compuesto 5

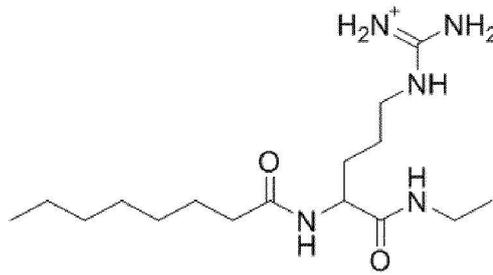


[amino([[4-(metilcarbamoil)-4-octanamidobutil]amino})metilideno]azanio

Compuesto 8

5

10

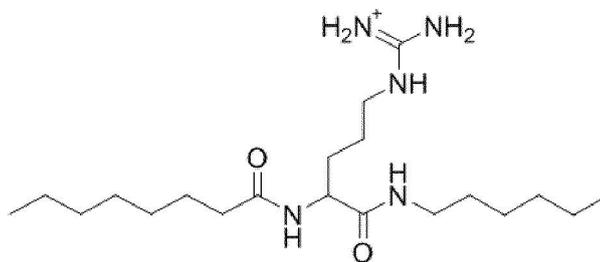


15 [amino({[4-(etilcarbamoil)-4-octanamidobutil]amino})metilideno]azanio

Compuesto 11

20

25

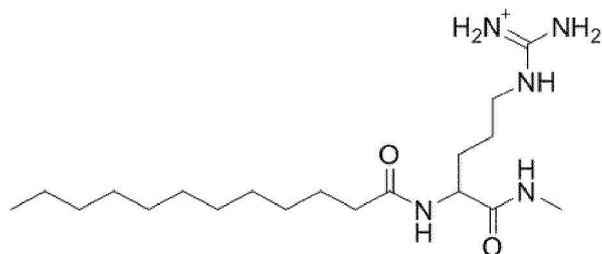


30 [amino({[4-(hexilcarbamoil)-4-octanamidobutil]amino})metilideno]azanio

Compuesto 6

35

40



45

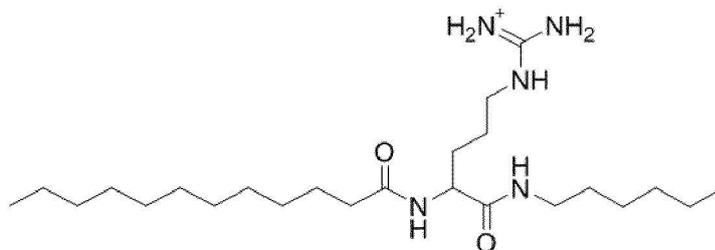
[amino({[4-dodecanamido-4-(metilcarbamoil)butil]amino})metilideno]azanio

Compuesto 12

50

55

60



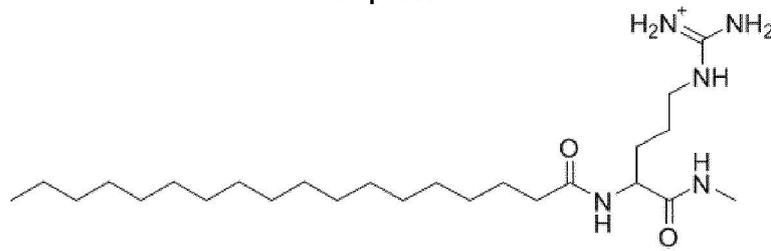
[amino({[4-dodecanamido-4-(hexilcarbamoil)butil]amino})metilideno]azanio

65

Compuesto 7

5

10



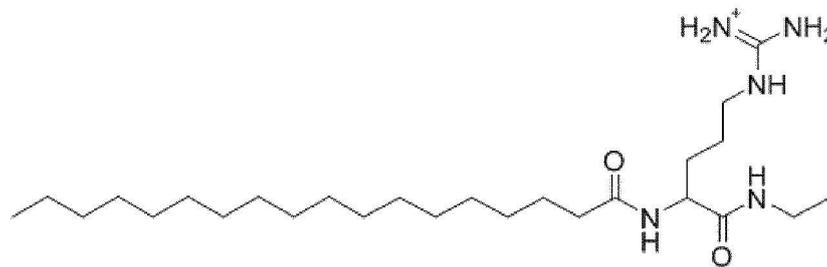
[amino({[4-(metilcarbamoil)-4-octadecanamidobutil]amino})metilideno]azanio

15

Compuesto 10

20

25



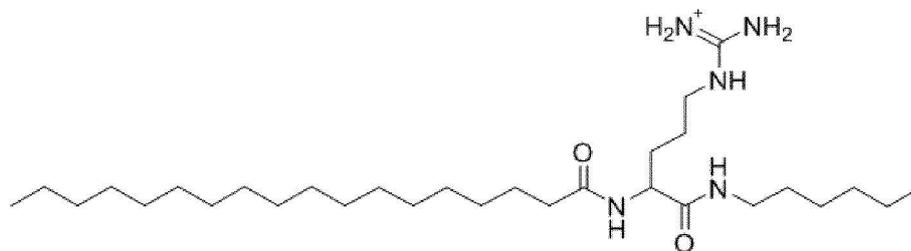
[amino({[4-(etilcarbamoil)-4-octadecanamidobutil]amino})metilideno]azanio

30

Compuesto 13

35

40



[amino({[4-(hexilcarbamoil)-4-octadecanamidobutil]amino})metilideno]azanio

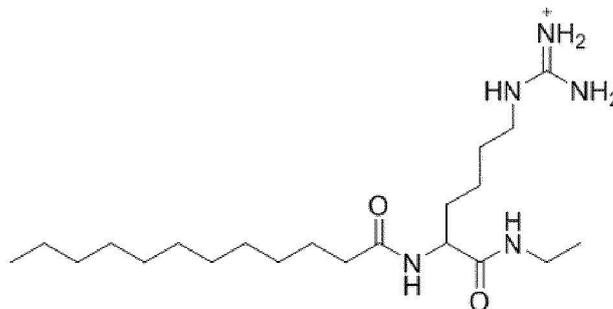
45

Compuesto 4

50

55

60

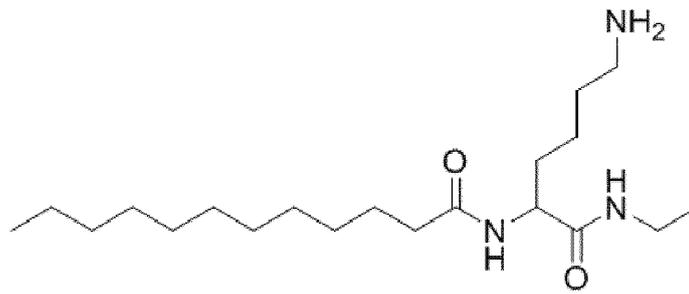


[amino({[5-dodecanamido-5-(etilcarbamoil)pentil]amino})metilideno]azanio

65

Compuesto 3 para su uso en un método para inhibir la placa en la cavidad oral como se describe en las reivindicaciones.

5



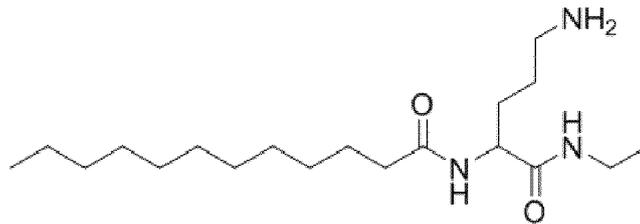
10

N-[5-amino-1-(etilcarbamoil)pentil]dodecanamida

Compuesto 1 para su uso en un método para inhibir la placa en la cavidad oral como se describe en las reivindicaciones

15

20

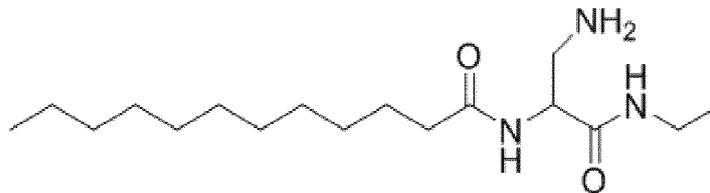


25

N-[4-amino-1-(etilcarbamoil)butil]dodecanamida

Compuesto 2 para su uso en un método para inhibir la placa en la cavidad oral como se describe en las reivindicaciones

30



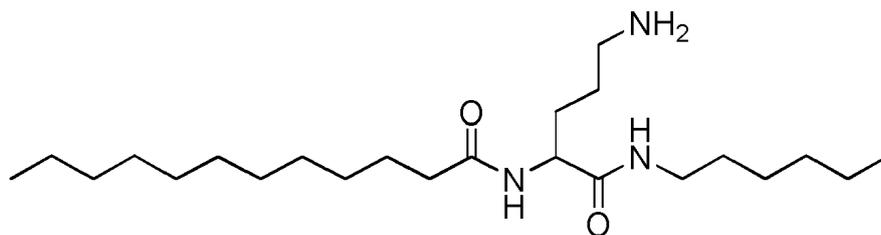
35

N-[2-amino-1-(etilcarbamoil)etil]dodecanamida

Compuesto 17 para su uso en un método para inhibir la placa en la cavidad oral como se describe en las reivindicaciones

40

45



50

N-(5-amino-1-(hexilamino)-1-oxopentan-2-il)dodecanamida

55

60

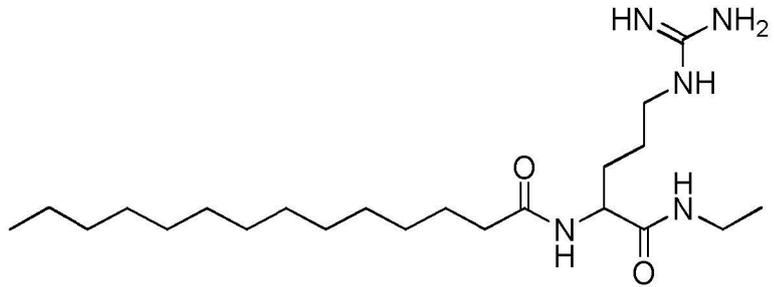
65

Compuesto 20

5

10

15



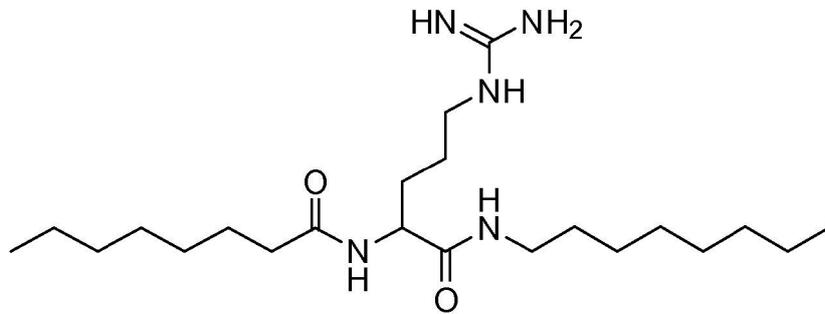
N-(1-(etilamino)-5-guanidino-1-oxopentan-2-il)tetradecanamida

20

Compuesto 21

25

30



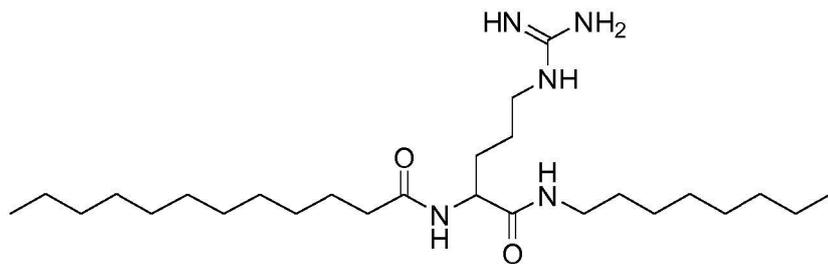
N-(5-guanidino-1-(octilamino)-1-oxopentan-2-il)octanamida

35

Compuesto 22

40

45



50

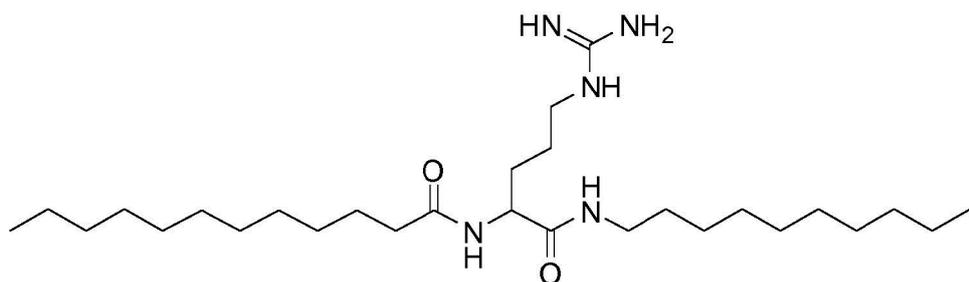
N-(5-guanidino-1-(octilamino)-1-oxopentan-2-il)dodecanamida

Compuesto 23

55

60

65

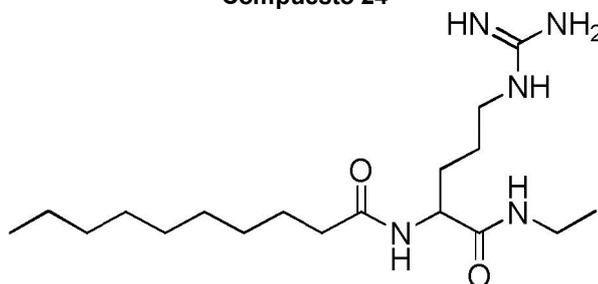


N-(1-(decilamino)-5-guanidino-1-oxopentan-2-il)dodecanamida

Compuesto 24

5

10



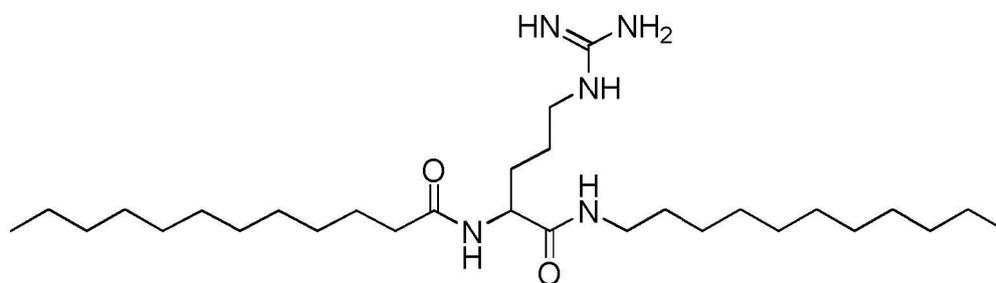
N-(1-(etilamino)-5-guanidino-1-oxopentan-2-il)decanamida

Compuesto 25

20

25

30



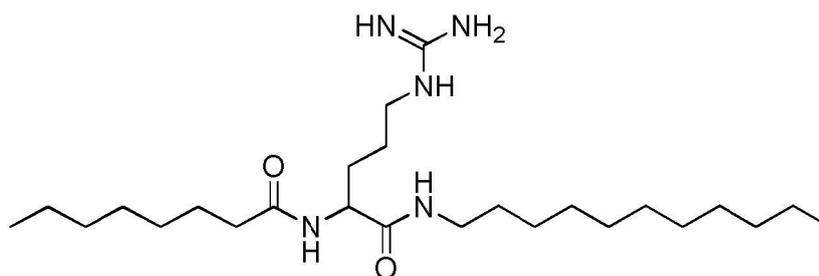
N-(5-guanidino-1-oxo-1-(undecilamino)pentan-2-il)dodecanamida

Compuesto 26

35

40

45



N-(5-guanidino-1-oxo-1-(undecilamino)pentan-2-il)octanamida

50

Puede usarse cualquiera de una variedad de métodos adecuados para sintetizar los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, un método particular para sintetizar el [amino({[4-dodecanamido-4-(etilcarbamoil)butil]amino})metiliden]azano se describe en el Ejemplo 1. Como reconocerán los expertos en la técnica, otros compuestos similares de Fórmula I pueden sintetizarse de una manera similar usando los materiales de partida apropiados para lograr la sustitución adecuada de R₁, R₂, R₃ y n en la molécula sin excesiva experimentación.

55

Los solicitantes han reconocido que los compuestos de la presente invención proporcionan una amplia variedad de beneficios, que incluyen por ejemplo, composiciones para uso en aplicaciones de cuidado de la salud. Por consiguiente, en ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a composiciones para el cuidado de la salud que comprenden por lo menos un compuesto de Fórmula I. Tales composiciones para el cuidado de la salud pueden estar en cualquier forma adecuada para su uso como, en, o en productos para el cuidado personal, cosméticos, farmacéuticos y dispositivos médicos, y similares. En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones de la presente invención son composiciones para el cuidado oral, que incluyen, por ejemplo, composiciones para el

65

5 cuidado oral en forma de una solución, lavado bucal, enjuague bucal, espray bucal, pasta dental, gel dental, gel subgingival, mousse, espuma, productos para el cuidado de las dentaduras postizas, dentífrico, grageas, comprimidos masticables, comprimidos disolubles, polvo seco y similares. La composición para el cuidado oral también puede incorporarse en o sobre el hilo dental, tiras o películas solubles o integrarse en o sobre un dispositivo o aplicador para uso oral.

10 En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención comprenden por lo menos una composición de Fórmula I y un vehículo. Puede usarse cualquier vehículo adecuado en las composiciones de la presente invención. Preferiblemente, el vehículo se selecciona del grupo que consiste de vehículos cosméticamente aceptables y farmacéuticamente aceptables. Como se usa en la presente, los vehículos "cosméticamente aceptables" y "farmacéuticamente aceptables" son líquidos, sólidos u otros ingredientes adecuados para su uso como vehículos en mamíferos, incluyendo los humanos sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas.

15 Para composiciones líquidas, el vehículo puede ser cualquier vehículo líquido acuoso o no acuoso adecuado. En ciertas realizaciones, el vehículo líquido comprende agua. Por ejemplo, en muchas composiciones, como entenderán los expertos en la técnica, el agua se agrega a q.s. (Quantum Sufficit, latín para "tanto como sea necesario") la composición. En ciertas realizaciones, la composición comprende del 60% al 99,99% de agua, incluyendo del 70% al 95% de agua, del 80% al 95% de agua, del 60% al 90% de agua, del 60% al 80% de agua, o del 60% al 75% de agua.

20 En ciertas realizaciones, se puede añadir alcohol a la composición. En la presente invención puede usarse cualquiera de una variedad de alcoholes representados por la fórmula R_4-OH , en la que R_4 es un grupo alquilo que tiene de 2 a 6 carbonos. Los ejemplos de alcoholes adecuados de fórmula R_4-OH incluyen etanol; n-propanol, iso-propanol; butanoles; pentanoles; hexanoles, y combinaciones de dos o más de los mismos, y similares. En ciertas realizaciones, el alcohol es, o comprende, etanol.

25 En algunas realizaciones, el alcohol puede estar presente en la composición en una cantidad de por lo menos 10,0% v/v de la composición total, o del 10% al 35% v/v de la composición total, o del 15% al 30% v/v de la composición total y puede ser del 20% al 25% v/v de la composición total.

30 Los solicitantes han descubierto que los compuestos de la presente invención muestran una estabilidad aumentada en formulaciones con bajo contenido de alcohol o sin alcohol, a la vez que mantienen otros beneficios para el cuidado oral, en comparación con los compuestos derivados de aminoácidos conocidos anteriormente. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la composición puede comprender un nivel reducido de alcohol. La frase "nivel reducido" de alcohol significa una cantidad de un alcohol R_4-OH del 10% v/v o menos, opcionalmente del 5% v/v o menos, opcionalmente del 1% v/v o menos, opcionalmente del 0,1 % v/v o menos en volumen de la composición total. En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención están libres de alcoholes R_4-OH .

35 Alternativamente, las composiciones de la presente invención pueden formularse en forma concentrada de comprimido soluble, polvo seco, goma de mascar, película, semisólida, sólida o líquida. En tales realizaciones, por ejemplo, se añade agua a q.s. según sea necesario en el caso de formulaciones de comprimido, concentrados o polvo solubles en líquido, o el agua se puede eliminar usando procedimientos estándar de evaporación conocidos en la técnica para producir una composición en forma de polvo seco. Las formas evaporadas o liofilizadas son ventajosas para el almacenamiento y el transporte.

40 Puede usarse cualquier cantidad adecuada de uno o más compuestos de Fórmula I en las composiciones de la presente invención. En ciertas realizaciones, las composiciones comprenden una cantidad total de compuestos de Fórmula I (si la composición comprende solo un compuesto de Fórmula I o una combinación de dos o más de los mismos) del 0,0001% al 50% p/p de una cantidad activa/sólida de compuestos totales de Fórmula I en base al peso total de la composición. En ciertas realizaciones, el porcentaje de compuesto(s) total(es) de Fórmula I es del 0,001% al 10%, o del 0,01% al 1%, o del 0,05% a 0,5% p/p de cantidad activa/sólida de compuestos totales de Fórmula I en base al peso total de la composición.

45 En ciertas realizaciones, como reconocerán los expertos en la técnica, los compuestos elaborados de acuerdo con la presente invención pueden purificarse y/o pueden comprender una mezcla de dos o más compuestos de Fórmula I. En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención comprenden una combinación de por lo menos dos compuestos de Fórmula I. En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención comprenden una combinación de por lo menos tres compuestos de Fórmula I.

50 Las composiciones de la presente invención pueden comprender además cualquiera de una variedad de ingredientes opcionales en la misma incluyendo, pero no limitados a, componentes oleosos, ingredientes activos, surfactantes adicionales, humectantes, solventes, saborizantes, edulcorantes, colorantes, conservantes, ajustadores de pH, tampones de pH, y similares.

Puede usarse cualquiera de una variedad de componentes oleosos en las presentes composiciones. El componente oleoso puede comprender uno o más aceites, u otros materiales que son insolubles en agua, o sustancialmente insolubles en agua, lo que significa que su solubilidad es inferior al 1% en peso en agua a 25° C o, opcionalmente, inferior al 0,1%. En ciertas realizaciones, el componente oleoso de la presente invención comprende, consiste esencialmente de, o consiste de, por lo menos un aceite esencial, es decir, un material hidrófobo concentrado natural o sintético (o una combinación de los mismos) de origen vegetal, que generalmente contiene compuestos volátiles, en por lo menos un aceite saborizante, o una combinación de dos o más de los mismos. Los ejemplos de aceites esenciales, aceites saborizantes adecuados y sus cantidades se describen a continuación. En ciertas realizaciones, la composición comprende una cantidad total de componente oleoso del 0,05% p/p o más, 0,1% p/p o más, o 0,2% p/p p más del componente oleoso.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención comprenden aceites esenciales. Los aceites esenciales son aceites aromáticos volátiles que pueden ser sintéticos o pueden derivarse de plantas por destilación, expresión o extracción, y que habitualmente llevan el olor o aroma de la planta de la cual se obtienen. Los aceites esenciales útiles pueden proporcionar actividad antiséptica. Algunos de estos aceites esenciales también actúan como agentes saborizantes. Los aceites esenciales útiles incluyen, pero no están limitados a, citra, timol, mentol, salicilato de metilo (aceite de gaulteria), eucaliptol, carvacrol, alcanfor, anetol, carvona, eugenol, isoeugenol, limoneno, osimen, n-decil alcohol, citronela, α -salpineol, acetato de metilo, acetato de citronelilo, metil eugenol, cineol, linalol, etil linalol, safrola vainillina, aceite de hierbabuena, aceite de menta, aceite de limón, aceite de naranja, aceite de salvia, aceite de romero, aceite de canela, aceite de pimienta, aceite de laurel, aceite de hoja de cedro, gerianol, verbenona, aceite de anís, aceite de laurel, benzaldehído, aceite de bergamota, almendra amarga, clorotimol, aldehído cinámico, aceite de citronela, aceite de clavo, alquitrán de hulla, aceite de eucalipto, guaiacol, derivados de tropolona como hinokitiol, aceite de avender, aceite de mostaza, fenol, salicilato de fenilo, aceite de pino, aceite de aguja de pino, aceite de sasafrás, aceite de espiga de lavanda, benjuí, aceite de tomillo, bálsamo tolú, aceite de terpentina, aceite de clavo, y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, los aceites esenciales se seleccionan del grupo que consiste de timol ($(\text{CH}_3)_2\text{CHC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)\text{OH}$, también conocido como isopropil-m-cresol), eucaliptol ($\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$, también conocido como cineol), mentol ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_9(\text{C}_3\text{H}_7)\text{OH}$), también conocido como hexahidrotimol, salicilato de metilo ($\text{C}_6\text{H}_4\text{OHCOOCH}_3$, también conocido como aceite de gaulteria), isómeros de cada uno de estos compuestos y combinaciones de dos o más de los mismos. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención contienen timol. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención contienen mentol. En algunas realizaciones, la composición contiene los cuatro aceites esenciales.

En ciertas realizaciones, el timol se emplea en cantidades del 0,0001% al 0,6% p/v, o del 0,005% al 0,07% p/v de la composición. En ciertas realizaciones, el eucaliptol puede emplearse en cantidades del 0,0001% al 0,51 p/v, o del 0,0085% al 0,10% p/v de la composición. En ciertas realizaciones, el mentol se emplea en cantidades del 0,0001% al 0,25% p/v, o del 0,0035% al 0,05% p/v de la composición. En ciertas realizaciones, el salicilato de metilo se emplea en cantidades del 0,0001% al 0,28% p/v, o del 0,004% al 0,07% p/v de la composición. En ciertas realizaciones, la cantidad total de todos los aceites esenciales presentes en las composiciones divulgadas puede ser del 0,0004% al 1,64% p/v, o del 0,0165% al 0,49% p/v de la composición.

En ciertas realizaciones, los compuestos que proporcionan fluoruro pueden estar presentes en las composiciones de enjuague bucal de esta invención. Estos compuestos pueden ser ligeramente solubles en agua o pueden ser completamente solubles en agua y se caracterizan por su capacidad para liberar iones de fluoruro o fluoruro que contiene iones en agua. Los compuestos que proporcionan fluoruro típicos son sales de fluoruro inorgánicas como sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos y metales pesados solubles, por ejemplo, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de amonio, fluoruro cúprico, fluoruro de zinc, fluoruro de estaño, fluoruro estañoso, fluoruro de bario, hexafluorosilicato de sodio, hexafluorosilicato de amonio, fluorozirconato de sodio, monofluorofosfato de sodio, mono y difluorofosfato de aluminio y pirofosfato de calcio y sodio fluorado. También pueden usarse fluoruros de amina, como N'-octadeciltrimetilendiamina-N,N,N'-tris(2-etanol)-dihidrofluoruro y 9-octadecenilamina-hidrofluoruro). En ciertas realizaciones, el compuesto que proporciona fluoruro está generalmente presente en una cantidad suficiente para liberar hasta un 5%, o del 0,001% al 2%, o del 0,005% al 1,5% de fluoruro en peso de la composición.

En ciertas realizaciones, pueden incorporarse en la presente invención agentes reductores de la sensibilidad, como sales de potasio de nitrato y oxalato en una cantidad del 0,1% al 5,0% p/v de la composición. Otros compuestos liberadores de potasio son factibles (por ejemplo, KCl). Las altas concentraciones de fosfatos de calcio también pueden proporcionar un alivio de la sensibilidad añadido. Se cree que estos agentes funcionan formando un depósito mineral superficial oclusivo sobre la superficie del diente o proporcionando potasio a los nervios dentro de los dientes para despolarizar los nervios. Una exposición más detallada de los agentes reductores de la sensibilidad adecuados puede encontrarse en la US 2006/0013778 de Hodosh y la Patente de Estados Unidos N° 6.416.745 de Markowitz et al..

En ciertas realizaciones, pueden incorporarse a la presente invención compuestos con beneficios anti-cálculo (por ejemplo, varios carboxilatos, ácido poliaspártico, etc.). También son útiles como agentes de anticálculos los policarboxilatos poliméricos aniónicos. Tales materiales son bien conocidos en la técnica, siendo empleados en la forma de sus ácidos libres o metal alcalino soluble en agua parcial o preferiblemente totalmente neutralizado (por ejemplo, potasio y preferiblemente sodio) o sales de amonio. Se prefieren copolímeros de 1:4 a 4:1 en peso de anhídrido o ácido maleico con otro monómero polimerizable etilénicamente insaturado, preferiblemente metil vinil éter (metoxietileno) que tiene un peso molecular (M.W.) de 30.000 a 1.000.000. Estos copolímeros están disponibles, por ejemplo, como Gantrez 25 AN 139 (M.W. 500.000), AN 119 (M.W. 250.000) y preferiblemente de grado farmacéutico S-97 (M.W. 70.000), de GAF Chemicals Corporation.

Pueden seleccionarse agentes anticálculo adicionales del grupo que consiste de polifosfatos (incluidos los pirofosfatos) y sales de los mismos ácido poliamino propano sulfónico (AMPS) y sales del mismo; sulfonatos de poliolefina y sales de los mismos; fosfatos de polivinilo y sales de los mismos; fosfatos de poliolefina y sales de los mismos; difosfonatos y sales de los mismos; ácido fosfonoalcano carboxílico y sales del mismo; polifosfonatos y sales de los mismos; fosfonatos de polivinilo y sales de los mismos; fosfonatos de poliolefina y sales de los mismos; polipéptidos; y mezclas de los mismos; polímeros sustituidos con carboxi; y mezclas de los mismos. En una realización, las sales son sales de metales alcalinos o de amonio. Los polifosfatos se emplean generalmente como sus sales de metales alcalinos solubles en agua, total o parcialmente neutralizadas como sales de potasio, sodio, amonio y mezclas de los mismos. Las sales de polifosfatos inorgánico incluyen tripolifosfato de metal alcalino (por ejemplo, sodio), tetrapolifosfato, diácido de dialquil metal (por ejemplo, disódico), monoácido de dialquil metal (por ejemplo, trisodio), hidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de sodio y hexametafosfato de metal alcalino (por ejemplo, sodio), y mezclas de los mismos. Los polifosfatos más grandes que el tetrapolifosfato aparecen habitualmente como materiales vítreos amorfos. En una realización, los polifosfatos son aquellos fabricados por FMC Corporation, que son conocidos comercialmente como Sodaphos ($n \approx 6$), Hexaphos ($n \approx 13$) y Glass H ($n \approx 21$, hexametafosfato de sodio), y mezclas de los mismos. Las sales de pirofosfato útiles en la presente invención incluyen pirofosfatos de metales alcalinos, pirofosfatos de di-, tri- y mono-potasio o sodio, sales de pirofosfatos de metales dialcalinos, sales de pirofosfatos de metales tetraalcalinos, y mezclas de los mismos. En una realización, la sal de pirofosfato se selecciona del grupo que consiste de pirofosfato trisódico, pirofosfato de dihidrógeno disódico ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$), pirofosfato dipotásico, pirofosfato tetrasódico ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$), pirofosfato tetrapotásico ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$), y mezclas de los mismos. Los sulfonatos de poliolefina incluyen aquellos en los que el grupo olefina contiene 2 o más átomos de carbono, y sales de los mismos. Los fosfonatos de poliolefina incluyen aquellos en los que el grupo olefina contiene 2 o más átomos de carbono. Los polivinilfosfonatos incluyen el ácido polivinilfosfónico. Los difosfonatos y sales de los mismos incluyen ácidos azocicloalcano-2,2-difosfónicos y sales de los mismos, iones de ácidos azocicloalcano-2,2-difosfónicos y sales de los mismos, ácido azaciclohexano-2,2-difosfónico, ácido azaciclopentano-2,2-difosfónico, ácido N-metil-azaciclopentano-2,3-difosfónico, EHDP (ácido etano-1-hidroxi-1,1,-difosfónico), AHP (ácido azacicloheptano-2,2-difosfónico), etano-1-amino-1,1-difosfonato, diclorometano-difosfonato, etc. El ácido fosfonoalcano carboxílico o sus sales de metales alcalinos incluyen PPTA (ácido fosfonopropano tricarboxílico), PBTA (ácido fosfonobutano-1,2,4-tricarboxílico), cada uno como sales ácidas o de metales alcalinos. Los fosfatos de poliolefina incluyen aquellos en los que el grupo olefina contiene 2 o más átomos de carbono. Los polipéptidos incluyen ácidos poliaspárticos y poliglutámicos.

En ciertas realizaciones, se pueden añadir sales de zinc como cloruro de zinc, acetato de zinc o citrato de zinc como astringente para una sensación de "limpieza antiséptica", como un potenciador de la protección del aliento o como agente anticálculo en una cantidad del 0,0025% p/v al 0,75% p/v de la composición.

En la presente invención puede usarse cualquiera de una variedad de surfactantes adicionales. Los surfactantes adecuados pueden incluir surfactantes aniónicos, no iónicos, catiónicos, anfóteros, zwitteriónicos y combinaciones de dos o más de los mismos. Ejemplos de surfactantes adecuados se divulgan, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 7.417.020 de Fevola, et al.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención comprenden un surfactante no iónico. Los expertos en la técnica reconocerán que cualquiera de una variedad de uno o más surfactantes no iónicos incluyen, pero no están limitados a, compuestos producidos por la condensación de grupos de óxido de alquileo (de naturaleza hidrófila) con un compuesto orgánico hidrófobo que puede ser de naturaleza alifática o alquil-aromática. Los ejemplos de surfactantes no iónicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, alquil poliglucósidos; aminas de alquil glucosa, copolímeros de bloque como copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, por ejemplo, poloxámeros; aceites de ricino hidrogenados etoxilados disponibles comercialmente, por ejemplo, con el nombre comercial CRODURET (Croda Inc., Edison, NJ); óxido de alquil polietileno, por ejemplo, polisorbatos y/o; etoxilatos de alcoholes grasos; condensados de óxido de polietileno de fenoles de alquilo; productos derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto de la reacción de óxido de propileno y etilendiamina; condensados de óxido de etileno de alcoholes alifáticos; óxidos de aminas terciarias de cadena larga; óxidos de fosfina terciaria de cadena larga; dialquil sulfóxidos de cadena larga; y mezclas de los mismos.

Los surfactantes no iónicos ejemplares se seleccionan del grupo conocido como copolímeros de bloque de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno). Tales copolímeros son conocidos comercialmente como poloxámeros y se

5 producen en una amplio intervalo de estructuras y pesos moleculares con contenidos variables de óxido de etileno. Estos poloxámeros no iónicos no son tóxicos y son aceptables como aditivos alimentarios directos. Son estables y fácilmente dispersables en sistemas acuosos y son compatibles con una amplia variedad de formulaciones y otros ingredientes para preparaciones orales. Estos surfactantes deben tener un HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) de entre 10 y 30 y preferiblemente de entre 10 y 25. A modo de ejemplo, los surfactantes no iónicos útiles en esta invención incluyen los poloxámeros identificados como poloxámeros 105, 108, 124, 184, 184, 185, 188, 215, 217, 234, 235, 237, 238, 284, 288, 333, 334, 335, 338, 407, y combinaciones de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones preferidas, la composición comprende poloxámero 407.

10 En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención reivindicada comprenden menos del 9% de surfactante no iónico, menos del 5%, o menos del 1,5%, o menos del 1%, o menos del 0,8, menos del 0,5%, menos del 0,4%, o menos del 0,3% de los surfactantes no iónicos. En ciertas realizaciones, la composición de la presente invención está libre de surfactantes no iónicos.

15 En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención también contienen por lo menos un surfactante de sulfato de alquilo. En ciertas realizaciones, los surfactantes de sulfato de alquilo adecuados incluyen, pero no están limitados a alcoholes de longitud de cadena de carbono de número par C₈ a C₁₈ sulfatados, opcionalmente C₁₀ a C₁₆ sulfatados neutralizados con una sal básica adecuada como carbonato de sodio o hidróxido de sodio y mezclas de los mismos de tal manera que el surfactante de sulfato de alquilo tiene una longitud de la cadena de número par C₈ a C₁₈, opcionalmente C₁₀ a C₁₆. En ciertas realizaciones, el sulfato de alquilo se selecciona del grupo que consiste de laurilsulfato de sodio, hexadecilsulfato y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, se usan mezclas de sulfatos de alquilo disponibles comercialmente. Un porcentaje de desglose típico de sulfatos de alquilo por longitud de cadena de alquilo en laurilsulfato de sodio (SLS) comercialmente disponible es el siguiente:

25	Longitud de la cadena de alquilo	Porcentaje de componentes en SLS
	C ₁₂	> 60%
	C ₁₄	20%-35%
30	C ₁₆	<10%
	C ₁₀	<1%
	C ₁₈	<1%

35 En ciertas realizaciones, el surfactante de sulfato de alquilo está presente en la composición del 0,001% al 6,0% p/v, u opcionalmente del 0,1% al 0,5% p/v de la composición.

40 Otro surfactante adecuado es uno seleccionado del grupo que consiste de surfactantes de sarcosinato, surfactantes de isetionato y surfactantes de taurato. Los preferidos para su uso en la presente son sales de metales alcalinos o de amonio de estos surfactantes, tales como las sales de sodio y potasio de los siguientes: sarcosinato de lauroilo, sarcosinato de miristoilo, sarcosinato de palmitoilo, sarcosinato de estearoilo y sarcosinato de oleoilo. El surfactante de sarcosinato puede estar presente en las composiciones de la presente invención del 0,1% al 2,5%, o del 0,5% al 2% en peso de la composición total.

45 Los surfactantes sintéticos zwitteriónicos útiles en la presente invención incluyen derivados de compuestos de amonio, fosfonio y sulfonio cuaternarios alifáticos, en los cuales los radicales alifáticos pueden ser de cadena lineal o ramificada, y en donde uno de los sustituyentes alifáticos contiene de 8 a 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo aniónico solubilizante en agua, por ejemplo, carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato.

50 Los surfactantes anfóteros útiles en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, derivados de aminas secundarias y terciarias alifáticas en las que el radical alifático puede ser una cadena lineal o ramificada y en las que uno de los sustituyentes alifáticos contiene de 8 a 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo de solubilización en agua aniónico, por ejemplo, carboxilato, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Los ejemplos de surfactantes anfóteros adecuados incluyen, pero no están limitados a, alquilimino-dipropionatos, alquilamfoglucinatatos (mono o di), alquilafopropionatos (mono o di), alquilamfoacetatos (mono o di), ácidos N-alquil [3-aminopropiónicos, alquilpoliamino carboxilatos, imidazolininas fosforiladas, alquil betaínas, alquilamido betaínas, alquilamidopropil betaínas, alquil sultainas, alquilamido sultainas y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el surfactante anfótero se selecciona del grupo que consiste de betaínas de alquilamidopropilo, anfoacetatos como auroanfoacetato de sodio y mezclas de los mismos. También pueden emplearse mezclas de cualquiera de los surfactantes mencionados anteriormente. Una exposición más detallada de los surfactantes aniónicos, no iónicos y anfóteros puede encontrarse en la Patente de Estados Unidos N° 7.087.650 de Lennon; Patente de Estados Unidos N° 7.084.104 de Martin et al; Patente de Estados Unidos N° 5.190.747 de Sekiguchi et al.; y Patente de Estados Unidos N° 4.051.234, Gieske, et al.

65 En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención reivindicada comprenden menos del 9% de

surfactante anfótero, menos del 5%, o menos del 1,5%, o menos del 1%, o menos del 0,8, menos del 0,5%, menos del 0,4%, o menos del 0,3% de surfactantes anfóteros. En ciertas realizaciones, la composición de la presente invención está libre de surfactantes anfóteros.

5 Pueden añadirse surfactantes adicionales con el surfactante de sulfato de alquilo para ayudar en la solubilización de los aceites esenciales, siempre que tales surfactantes no afecten a la biodisponibilidad de los aceites esenciales. Los ejemplos adecuados incluyen surfactantes aniónicos, surfactantes no iónicos, surfactantes anfóteros adicionales y mezclas de los mismos. Sin embargo, en ciertas realizaciones, la concentración de surfactante total (incluido el surfactante de sulfato de alquilo solo o en combinación con otros surfactantes) para los enjuagues bucales de la presente invención no debe exceder o debe ser del 9% o menos, opcionalmente, la concentración total de surfactante debe ser del 5% o menos, opcionalmente del 1% o menos, opcionalmente del 0,5% o menos p/p% de surfactante activo en peso de la composición.

15 En ciertas realizaciones, también se añade un alcohol de azúcar (humectante) a las composiciones orales de la presente invención. El solvente(s) de alcohol de azúcar puede seleccionarse de aquellos compuestos multi-hidroxi-funcionales que se usan convencionalmente en productos orales e ingeribles. En ciertas realizaciones, el alcohol(es) de azúcar debe ser alcohol(es) de azúcar no metabolizado y no fermentable. En realizaciones específicas, los alcoholes de azúcar incluyen, pero no están limitados a, sorbitol, glicerol, xilitol, manitol, maltitol, inositol, alitol, altritol, dulcitol, galactitol, glucitol, hexitol, iditol, pentitol, ribitol, eritritol y mezclas de los mismos. Opcionalmente, el alcohol de azúcar se selecciona del grupo que consiste de sorbitol y xilitol o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el alcohol de azúcar es sorbitol. En ciertas realizaciones, la cantidad total de alcohol(es) de azúcar, que se añade para ayudar eficazmente en la dispersión o disolución del enjuague bucal u otros ingredientes, no debe exceder el 50% p/ de la composición total. O, la cantidad total de alcohol de azúcar no debe exceder el 30% p/v de la composición total. O, la cantidad total de alcohol de azúcar no debe exceder el 25% p/v de la composición total. El alcohol de azúcar puede estar en una cantidad del 1,0% al 24% p/v, o del 1,5% al 22% p/v, o del 2,5% al 20% p/v de la composición total.

30 En ciertas realizaciones, se añade un solvente de poliol a la composición. El solvente de poliol comprende un poliol o alcohol polihídrico seleccionado del grupo que consiste de alcanos polihídricos (como propilenglicol, glicerina, butilenglicol, hexilenglicol, 1,3-propanodiol); ésteres de alcanos polihídricos (dipropilenglicol, etoxidiglicol); polialquenglicoles (como polietilenglicol, polipropilenglicol) y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el solvente de poliol puede estar presente en una cantidad del 0% al 40% p/v, o del 0,5% al 20% p/v, o del 1,0% al 10% p/v de la composición.

35 En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención tienen un pH de 11 o menos. En algunas realizaciones, las composiciones tienen un pH de 3 a 7, o de 3,5 a 6,5, o de 3,5 a 5,0.

40 Como reconocerán los expertos en la técnica, el pH de la composición puede ajustarse o mantenerse usando un tampón en una cantidad eficaz para proporcionar a la composición un pH de o inferior a 11. La composición puede comprender opcionalmente por lo menos un agente modificador del pH entre los que los útiles en la presente incluyen agentes acidificantes para reducir el pH, agentes basificantes para elevar el pH y agentes de tamponamiento para mantener el pH dentro de un intervalo deseado. Por ejemplo, pueden incluirse uno o más compuestos seleccionados de agentes acidificantes, basificantes y tamponantes para proporcionar un pH de 2 a 7, o en varias realizaciones de 3 a 6, o de 4 a 5. Puede usarse cualquier agente modificador del pH oralmente aceptable, incluyendo sin limitación, ácidos clorhídrico, carboxílico y sulfónico, sales ácidas (por ejemplo, citrato monosódico, citrato disódico, malato monosódico, etc.), hidróxidos de metales alcalinos como hidróxido de sodio, boratos, silicatos, imidazol y mezclas de los mismos. Uno o más agentes modificadores del pH están opcionalmente presentes en una cantidad total eficaz para mantener la composición en un intervalo de pH oralmente aceptable. En ciertas realizaciones, pueden usarse ácidos inorgánicos como el tampón añadido a la composición.

50 En ciertas realizaciones, pueden usarse ácidos orgánicos como el tampón añadido a la composición. Los ácidos orgánicos adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, ácido ascórbico, ácido sórbico, ácido cítrico, ácido glicólico, ácido láctico y ácido acético, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido ftálico, ácido fenolsulfónico, y mezclas de los mismos, opcionalmente, el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste de ácido benzoico, ácido sórbico, ácido cítrico y mezclas de los mismos, u opcionalmente, el ácido orgánico es ácido benzoico.

60 Generalmente, la cantidad de compuesto de tampón es del 0,001% al 20,0% de la composición. En cierta realización, el tampón de ácido orgánico está presente en cantidades del 0,001% al 10% p/v de la composición, o del 0,01% al 1% de la composición.

65 En ciertas realizaciones, pueden añadirse componentes convencionales adicionales como en los lavados bucales y enjuagues bucales de la técnica anterior. Mientras que algunos enjuagues bucales que contienen alcohol tienen un pH de aproximadamente 7,0, la reducción del nivel de alcohol puede requerir la adición de conservantes ácidos, como ácido sórbico o ácido benzoico, que reducen los niveles de pH. Los sistemas de tampón son entonces

5 necesarios para controlar el pH de la composición a niveles óptimos. Esto se logra generalmente mediante la adición de un ácido débil y su sal o una base débil y su sal. En algunas realizaciones, se ha descubierto que los sistemas útiles son benzoato de sodio y ácido benzoico en cantidades del 0,01% al 1,0% p/v de la composición, y citrato de sodio y ácido cítrico en cantidades del 0,001% al 1,0% p/v de la composición, ácido fosfórico y fosfato de sodio/potasio en cantidades del 0,01% al 1,0% en peso de la composición. En ciertas realizaciones, los tampones se incorporan en cantidades que mantienen el pH en niveles de 3,0 a 8,0, opcionalmente de 3,5 a 6,5, opcionalmente de 3,5 a 5,0.

10 Los agentes de tampón adicionales incluyen hidróxidos de metales alcalinos, hidróxido de amonio, compuestos orgánicos de amonio, carbonatos, sesquicarbonatos, boratos, silicatos, fosfatos, imidazol y mezclas de los mismos. Los agentes tamponantes específicos incluyen fosfato monosódico, fosfato trisódico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, sales de carbonato de metales alcalinos, carbonato de sodio, imidazol, sales de pirofosfato, gluconato de sodio, lactato de sodio, ácido cítrico y citrato de sodio.

15 Se pueden añadir edulcorantes como aspartamo, sacarina sódica (sacarina), ucalosa, stevia, acesulfamo K y similares para obtener un mejor aroma en cantidades del 0,0001% p/v al 1,0% p/v. En ciertas realizaciones preferidas, el edulcorante comprende sucralosa.

20 En ciertas realizaciones, la composición comprende además aromas o saborizantes para modificar o aumentar el aroma de la composición, o reducir o enmascarar la "mordida" o "quemadura" aguda de ingredientes como el timol. Los aromas adecuados incluyen, pero no están limitados a, aceites de aroma como aceite de anís, anetol, alcohol bencílico, aceite de hierbabuena, aceites de cítricos, vainillina y similares. Se pueden incorporar otros aromas como aceites de cítricos, vainillina y similares para proporcionar variaciones de aroma adicionales. En estas realizaciones, la cantidad de aceite de aroma añadido a la composición puede ser del 0,001% al 5% p/v, o del 0,01% al 0,3% p/v de la composición total. Los aromas o saborizantes particulares, y otros ingredientes que mejoran el aroma, empleados variarán dependiendo del aroma y la sensación particulares deseados. Los expertos en la técnica pueden seleccionar y personalizar estos tipos de ingredientes para proporcionar los resultados deseados.

25 En ciertas realizaciones, pueden usarse colorantes alimentarios aceptablemente aprobados para proporcionar un color agradable a las composiciones de la invención. Estos pueden seleccionarse de, pero no están limitados a, la larga lista de colorantes alimentarios aceptables. Los colorantes adecuados para este propósito incluyen FD&C amarillo N° 5, FD&C amarillo N° 10, FD&C azul N° 1 y FD&C verde N° 3. Estos se añaden en cantidades convencionales, típicamente en cantidades individuales del 0,00001% p/v al 0,0008% p/v, o del 0,000035% p/v al 0,0005% p/v de la composición.

30 Pueden usarse otros ingredientes convencionales en las composiciones líquidas o de enjuague bucal de esta invención, incluyendo las conocidas y usadas en la técnica. Los ejemplos de tales ingredientes incluyen espesantes, agentes de suspensión y ablandadores. Los espesantes y agentes de suspensión útiles en las composiciones de la presente invención pueden encontrarse en la Patente de Estados Unidos N° 5.328.682 de Pullen et al.. En ciertas realizaciones, estos se incorporan en cantidades del 0,1% p/v al 0,6% p/v, o de aproximadamente el 0,5% p/v de la composición.

35 En algunas realizaciones, pueden añadirse conservantes antimicrobianos a la composición. Algunos conservantes antimicrobianos que pueden usarse incluyen, pero no están limitados a, antibacterianos catiónicos, como benzoato de sodio, polímeros policatiónicos de policuaturnio (es decir, policuaturnio-42: Poli[oxietileno(dimetilimino)etileno (dimetilimino)etilen dicloruro]), sales de amonio cuaternario o compuestos de amonio cuaternario, parabenos (es decir, parahidroxibenzoatos o ésteres del ácido parahidroxibenzoico), hidroxiacetofenona, 1,2-Hexanodiol, Caprililglicol, clorhexidina, alexidina, hexetidina, cloruro de benzalconio, bromuro de domifeno, cloruro de celpiridinio (CPC), cloruro de tetradecilpiridinio (TPC), cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC), octenidina, bisbiguanidas, zinc o agentes de iones estañosos, extracto de pomelo y mezclas de los mismos. Otros agentes antibacterianos y antimicrobianos incluyen, pero no están limitados a: 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-fenol, comúnmente denominado triclosán; 8-hidroxiquinolina y sus sales, compuestos de cobre II, incluyendo, pero no limitados a, cloruro de cobre (II), sulfato de cobre (II), acetato de cobre (II), fluoruro de cobre (II) e hidróxido de cobre (II); ácido ftálico y sus sales, incluyendo, pero no limitados a, los divulgados en la Patente de Estados Unidos N° 4.994.262, incluyendo ftalato de monopotasio de magnesio; sanguinarina; salicilanilida; yodo; sulfonamidas; fenólicos; delmopinol, octapinol y otros derivados de piperidino; preparaciones de niacina; nistatina; extracto de manzana; aceite de tomillo; timol; antibióticos como augmentina, amoxicilina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, metronidazol, neomicina, kanamicina, cloruro de cetilpiridinio y clindamicina; análogos y sales de los anteriores; salicilato de metilo; peróxido de hidrógeno; sales metálicas de clorito; pirrolidona etil-cocoil arginato; monoclorhidrato de lauril etil arginato; y mezclas de todos los anteriores. En otra realización, la composición comprende compuestos antimicrobianos fenólicos y mezclas de los mismos. Los componentes antimicrobianos pueden estar presentes del 0,001% al 20% en peso de la composición para el cuidado oral. En otra realización los agentes antimicrobianos comprenden generalmente del 0,1% al 5% en peso de las composiciones para el cuidado oral de la presente invención.

65

Otros agentes antibacterianos pueden ser aminoácidos básicos y sales. Otras realizaciones pueden comprender arginina.

5 Otros ingredientes activos y/o inactivos para el cuidado oral y ejemplos adicionales de los mismos se pueden encontrar en las patentes de Estados Unidos 6.682.722 de Majetes et al. y 6.121.315 de Nair et al.

10 Las composiciones de la presente invención pueden elaborarse de acuerdo con cualquiera de una variedad de métodos divulgados en la presente y conocidos en la técnica. En particular, los solicitantes han descubierto para ciertas composiciones para el cuidado oral, que los presentes compuestos pueden incorporarse en composiciones para el cuidado oral para producir composiciones que tienden a ser relativamente más estables que las composiciones anteriores, que incluyen, por ejemplo, composiciones similares que comprenden LAE.

15 De acuerdo con ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención pueden elaborarse de acuerdo con el método(s) siguiente.

20 Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden usarse en una variedad de métodos para tratar un cuerpo de mamífero. Tales métodos comprenden generalmente introducir un compuesto o composición de la presente invención en o sobre el cuerpo de mamífero a tratar. Por ejemplo, ciertos métodos comprenden tratar una afección o enfermedad de la piel, membrana mucosa, pelo, ojo u otra parte del cuerpo de un mamífero aplicándola a la piel, membrana mucosa, pelo, ojo u otra parte del cuerpo, respectivamente, o inyectando en el cuerpo de un mamífero, un compuesto o composición de la invención reivindicada. Ciertos métodos comprenden tratar una afección o enfermedad de la cavidad oral, incluyendo los dientes, las membranas gación /encías y similares, aplicando a la cavidad oral, o inyectando en la cavidad oral o de otro modo en el cuerpo del mamífero, un compuesto o composición de la invención reivindicada.

25 Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden usarse en una variedad de métodos para tratar un cuerpo de mamífero, en particular para interrumpir una biopelícula en una superficie de la cavidad oral. Por ejemplo, interrumpir la biopelícula en una superficie poniendo en contacto la superficie que comprende la biopelícula con una composición de la presente invención. También se divulga un método para eliminar biopelícula de una superficie poniendo en contacto la superficie que comprende la biopelícula con una composición de la presente invención. También se divulga un método para reducir la unión bacteriana a una superficie poniendo en contacto la superficie con una composición de la presente invención. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden usarse en un método para inhibir la placa en la cavidad oral poniendo en contacto una superficie de la cavidad oral con un compuesto o composición de la presente invención.

35 Cualquier superficie adecuada de la cavidad bucal puede ponerse en contacto incluyendo una o más superficies seleccionadas del grupo que consiste de superficies de uno o más dientes, superficies de las encías, combinaciones de dos o más de las mismas, y similares.

40 En cada uno de los métodos anteriores, la composición del método reivindicado se puede introducir en la superficie para que entre en contacto a través de cualquiera de una variedad de métodos. En ciertas realizaciones, la composición se introduce en la cavidad oral y un usuario la aplica en la superficie como un lavado bucal o enjuague bucal. En ciertas realizaciones, la composición se introduce en la cavidad oral y se aplica a la superficie como una pasta de dientes en un artículo para limpiar los dientes, por ejemplo, un cepillo de dientes. Las composiciones de la presente invención pueden introducirse adicionalmente a través de la boca y aplicarse a la superficie como una goma, gragea, tira soluble o similar.

50 Además, el paso de poner en contacto de los métodos de la presente invención puede comprender poner en contacto la superficie con la composición durante cualquier cantidad de tiempo adecuada. En ciertas realizaciones, el paso de poner en contacto comprende poner en contacto la superficie durante menos de treinta segundos. En ciertas realizaciones, el paso de poner en contacto comprende poner en contacto la superficie con la composición durante treinta segundos o más, por ejemplo, durante aproximadamente treinta segundos, durante aproximadamente 40 segundos, durante aproximadamente un minuto o durante más de un minuto.

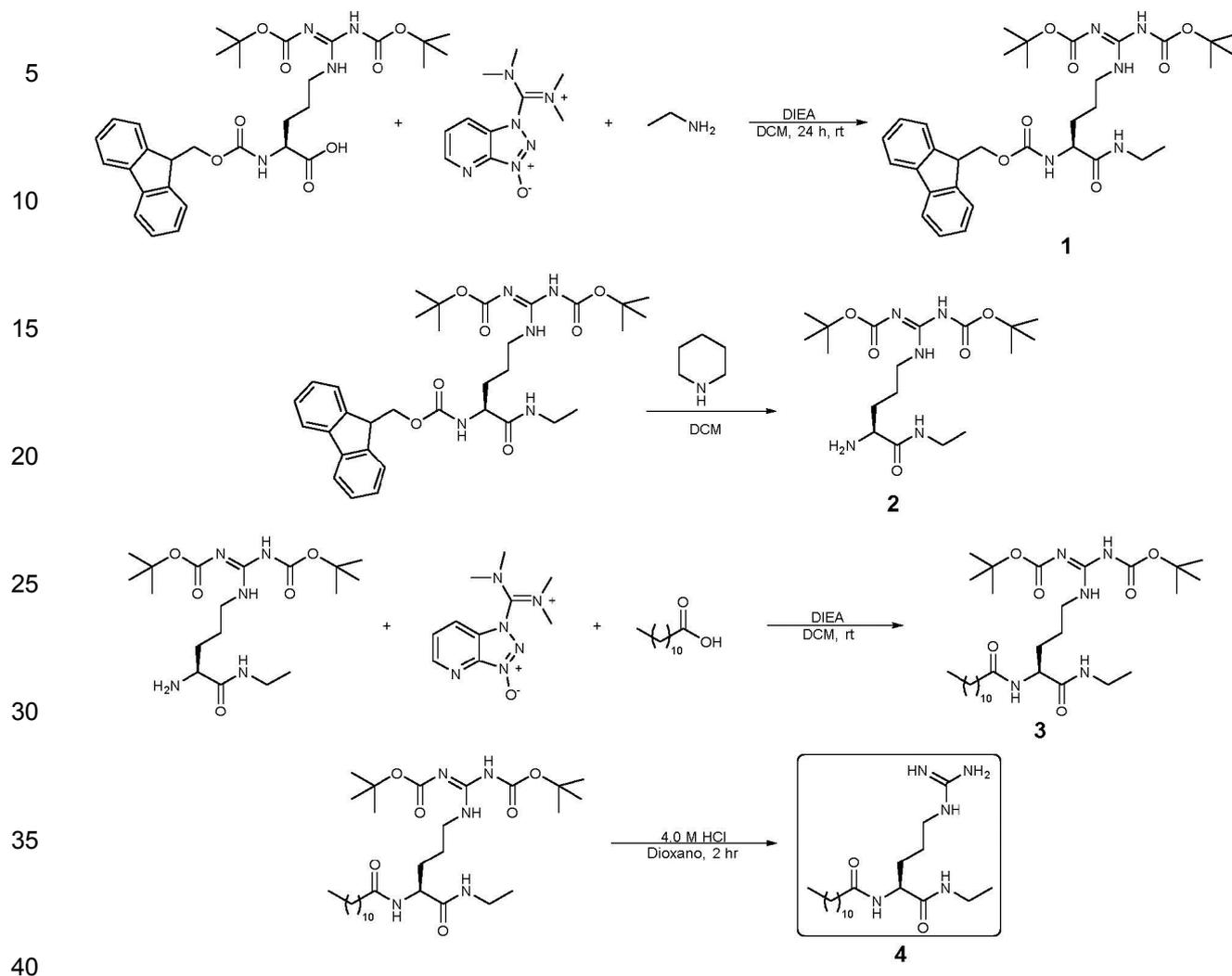
55 EJEMPLOS

Ejemplo 1: Síntesis de [amino({[4-dodecanamido-4-(etilcarbamoil)butil]amino})metilideno]azanio (compuesto 9)

60

65

Esquema de reacción empleado para la síntesis del compuesto 9



se sintetizó [amino({[4-dodecanamido-4-(etilcarbamoil)butil]amino})metilideno]azanio de acuerdo con el procedimiento siguiente:

45 **Condensación de arginina protegida con etilamina:** una masa de 19,72 g de N- α -(9-fluorenilmetiloxicarbonil)-N-co',N-co"-bis-terc-butiloxicarbonil-L-argina (Fmoc-Arg(Boc)₂-OH; 0,033050; 1,0 equivalentes) y 12,80 g de hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU; 0,033663 moles; 1,0 equivalentes) se disolvió en 120 ml de diclorometano (DCM). A esto, se añadieron 19,0 ml (0,038000 moles; 1,1 equivalentes) de etilamina 2,0 M en tetrahydrofurano (THF) a la mezcla de la reacción. Para promover la reacción de condensación, se añadieron 18,0 ml de diisopropiletilamina (DIEA; 0,10334 moles; 3,0 equivalentes) a la mezcla de reacción y se dejó agitar durante 24 horas a temperatura ambiente bajo gas argón (Ar(g)). La reacción se siguió por cromatografía en capa fina monitorizando el consumo de reactivos y la producción del producto 1. Una vez completada, la mezcla de la reacción se concentró al vacío y el producto 1 se purificó sobre sílice empleando un gradiente de metanol (MeOH) con DCM. La masa purificada del producto 1 fue de 16,5 g, un rendimiento del 80%.

60 **Desprotección Fmoc del producto 1:** se disolvió una masa de 16,5 g de producto 1 (0,026453 moles; 1,0 equivalentes) en 80 ml de DCM. Después de esto, se añadieron 20 ml de piperidina (0,23488 moles; 8,9 equivalentes) a la mezcla de reacción y se dejó agitar a temperatura ambiente bajo Ar(g). La reacción se monitorizó por TLC hasta que se completó. El producto 2 se concentró al vacío y se intentó la purificación sobre sílice. La masa impura del producto 2 fue de 10,83 g.

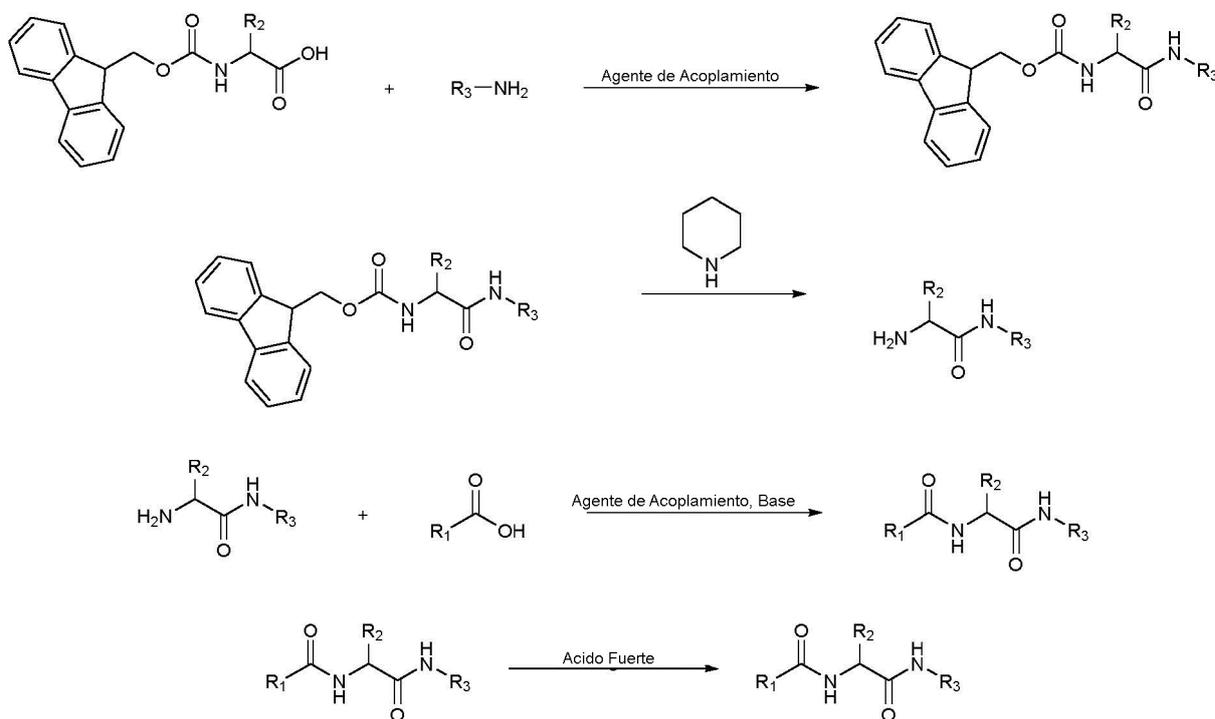
65 **Condensación del producto 2 con ácido láurico:** Se disolvió una masa de 10,83 g del producto 2

(0,026973 moles; 1,0 equivalentes) y 11,29 g de HATU (0,029692 moles; 1,1 equivalentes) en 120 ml de DCM. A esto se añadió una masa de 5,95 g de ácido láurico (0,029702 moles; 1,1 equivalentes) a la mezcla de reacción. Para promover la reacción de condensación, se añadieron 14,0 ml de DIEA (0,080377 moles; 3,0 equivalentes) a la mezcla de reacción y se dejó agitar durante 24 horas a temperatura ambiente bajo Ar(g). La reacción se siguió por cromatografía en capa fina monitorizando el consumo de reactivos y la producción del producto 3. Una vez completada, la mezcla de la reacción se concentró al vacío y el producto 3 se purificó sobre sílice empleando un gradiente de acetato de etilo (EtOAc) con heptano. La masa purificada del producto 3 fue de 7,0 g, un rendimiento del 44%.

Desprotección del grupo Boc del producto 3: se disolvió una masa de 7,0 g de producto 3 (0,011990 moles; 1,0 equivalentes) en dioxano. A esto, se añadieron 50 ml de ácido clorhídrico concentración 12,1 M (HCl; 0,60500 moles; 50,1 equivalentes) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo Ar(g). Una vez completada la reacción, permaneció una cantidad significativa de producto 3 con respecto al producto 4. Por lo tanto, la mezcla de reacción se concentró y la reacción se repitió durante 30 minutos para asegurar la conversión completa del producto 3 en el producto 4. Después de que se observó una conversión casi completa, la reacción se concentró al vacío y se purificó sobre sílice empleando un gradiente de MeOH con DCM. La masa purificada final del producto 4, el producto deseado, fue de 2,77 g, con un rendimiento del 60%. Se realizó ¹H-NMR completa, LC/MS y ESI-MS en modo de inyección de flujo positivo para confirmar la identidad del producto.

En general, el esquema de reacción que se puede emplear se muestra a continuación. Aquí, el aminoácido protegido por Fmoc puede acoplarse a cualquier amina primaria (o secundaria) con uno cualquiera de los varios agentes de acoplamiento para amidar el ácido carboxílico. Después de la desprotección del grupo Fmoc con piperidina, la amina en el aminoácido puede acetilarse con cualquier ácido carboxílico empleando cualquiera de la plétora de agentes de acoplamiento. Finalmente, la desprotección de cualquier grupo de protección de la cadena lateral puede realizarse utilizando un ácido fuerte.

Esquema de Reacción de Surfactante de Aminoácido Generalizado



Como se ilustra más adelante en las Figs. 1-3, el producto purificado resultante se midió usando HPLC monitorizando la absorbancia a 220 nm de longitud de onda, espectrometría de masas y NMR de protones en D₂O usando un instrumento Bruker de 400 MHz con 16 exploraciones e identificado como [amino[[[4-dodecanamido-4-(etilcarbamoilo)butil]amino]metilideno]jazanio. En la Fig. 1 se muestra la LC/MS del compuesto purificado 9. (A) Cromatograma de HPLC que monitoriza la absorbancia a una longitud de onda de 220 nm. (B) La espectrometría de masas de ionización por electroespray en modo positivo correspondiente del pico primario resaltado en el cuadro de líneas discontinuas rojas. El m/z calculado para el [M+H]⁺ del compuesto 9 se calcula que es 384,58727. En la Fig. 2 se muestra: (A) La estructura química y [M+H]⁺ m/z correspondiente para el compuesto 9. (B) ESI-MS en modo

positivo del producto final del compuesto 9. En la Fig. 3 se muestra: ¹H-NMR del compuesto 9 en D₂O en un instrumento Bruker de 400 MHz con 16 exploraciones.

Ejemplo 2: Respuesta a la dosis del compuesto 9 prevención de la unión bacteriana

Las composiciones A-F que comprenden diferentes concentraciones de compuesto 9 en agua se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Composiciones de formulación usadas en el Ejemplo 2

Composición	A	B	C	D	E	F
Compuesto 9 (p/p%)	0.4	0.3	0.15	0.1	0.05	0.01
Agua purificada (p/p%)	99.6	99.7	99.85	99.9	99.95	99.99

Los estudios iniciales evaluaron el efecto de la concentración del compuesto 9 en una solución de agua simple (composiciones de la Tabla 1) sobre la prevención de la unión bacteriana a las espigas de HA recubiertas con capa delgada. El compuesto 9 en agua demostró una respuesta dependiente de la dosis y se identificó que la concentración más eficaz era del 0,3% en peso (Tabla 2). Sin embargo, el 0,15% en peso del compuesto 9 también demostró eficacia en la prevención de la unión bacteriana y se evaluó a esa concentración más para coincidir con la concentración de LAE en el producto comercial actual, Listerine Advanced Defense Gum Health (control positivo).

Tabla 2: Resultados de la eficacia del ensayo de prevención para las composiciones de la Tabla 1

Composición	A	B	C	D	E	F	Control positivo	Control Negativo
Log RLU medio	3.44	3.25	4.86	5.59	5.52	5.95	4.09	6.20
Error estándar	-	-	-	-	-	-	0.14	0.15

Ejemplo 3: el compuesto 9 evita la unión bacteriana equivalente a LAE

La concentración óptima del compuesto 9 (0,15% en peso) se comparó con la misma concentración de LAE para la prevención de la unión bacteriana cuando se formula en una solución simple de agua o alcohol (Tabla 3).

Tabla 3: composiciones de formulación usadas en el Ejemplo 3

Composiciones	G	H	I	J
Compuesto 9 (p/p%)	0.00	0.15	0.00	0.15
LAE (p/p%)	0.15	0.00	0.15	0.00
Alcohol, prueba 190 (p/p%)	18.2	18.2	0	0
Agua purificada (p/p%)	81.65	81.65	99.85	99.85

La Tabla 4 sugiere que el compuesto 9 (0,15% en peso) es tan eficaz como LAE (0,15% en peso) para prevenir la unión bacteriana en una solución a base de alcohol y agua al 21,6%. La concentración de LAE en el Tratamiento de Encías de Defensa Avanzado de Listerine (LAGDT) es 0,15% en peso, que fue el control positivo con agua como control negativo.

Tabla 4. Comparación entre LAE y compuesto 9 en la prevención de la unión bacteriana

Composiciones	G	H	I	J	Control de Alcohol 21.6%	(Control positivo)	(Control Negativo)
Log RLU Medio	4.35	4.75	4.85	4.59	5.96	4.09	6.20
Error estándar	-	-	0.26	0.47	-	0.14	0.15

Ejemplo 4: el compuesto 9 evita la unión bacteriana en una fórmula completa

Tras la confirmación de que LAE evita la unión bacteriana en el mismo grado que LAE por el mismo mecanismo de acción, se optimizaron las fórmulas completas con el compuesto 9. Las composiciones K-R del compuesto 9 incluyen 0,15% en peso del compuesto 9 en una base libre de alcohol (Tabla 5).

Tabla 5: Composiciones de formulación usadas en el ejemplo 3.

Composición	K	L	M	N	O	P	Q	R
Compuesto 9 (p/p%)	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
L-Mentol, USP (p/p%)	0.0039	0.0000	0.0039	0.0000	0.0039	0.0000	0.0039	0.0000
Timol NF (p/p%)	0.0062	0.0000	0.0062	0.0000	0.0062	0.0000	0.0062	0.0000
Salicilato de metilo NF (p/p%)	0.0064	0.0000	0.0064	0.0000	0.0064	0.0000	0.0064	0.0000
Eucaliptol USP (p/p%)	0.0090	0.0000	0.0090	0.0000	0.0090	0.0000	0.0090	0.0000
Pluracare F-127 NF Prill (p/p%), óxido de polietileno óxido de co- propileno	0.20	0.20	0.20	0.20	0.00	0.00	0.00	0.00
Mackam (p/p%) (31% LAURAMIDOPROPIL BETAINA, 62.7% de agua, 5.4% de cloruro de sodio)	0.00	0.00	0.65	0.65	0.65	0.65	0.00	0.00
Ácido benzoico (p/p%)	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Benzoato de sodio, forma densa de NF/FCC(p/p%)	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11
Sucralosa (p/p%), 1,6-dicloro-1,6- didesoxi-β-D-fructofuranosil-4-cloro- 4-deoxi-α-D-galactopiranosido	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
Sorbitol 70%, USP (p/p%), (2S,3R,4R,SR)-Hexano-1,2,3,4,5,6- hexol	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
Propilenglicol, USP (p/p%)	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00
Intensate Sweet Mint II, SF MOD (p/p%)	0.02	0.00	0.02	0.00	0.02	0.00	0.02	0.00
Agua purificada (p/p%)	82.43	82.48	81.79	81.83	81.99	82.03	82.63	82.68
pH Final	4.20	4.20	4.20	4.20	4.20	4.20	4.20	4.20

Los resultados en la Tabla 6 sugieren que la presencia de aceites esenciales (EO) no tiene ningún efecto sobre la prevención de la unión bacteriana del compuesto 9 (0,15% en peso). Sin embargo, el surfactante tiene un efecto importante con un 0,645% en peso de Mackam y ningún surfactante permite la mejor prevención de la unión. La concentración de LAE en el Tratamiento de Encías de Defensa Avanzado de Listerine (LAGDT) es del 0,15% en peso, que es el control positivo con agua como control negativo.

Tabla 6: Eficacia de la prevención de las formulaciones en la Tabla 5.

Composiciones	K	L	M	N	O	P	Q	R	Control positivo	Control Negativo
Log RLU Medio	4.70	4.88	4.33	4.39	4.08	4.17	3.82	3.65	4.09	6.20
Error estándar	-	-	-	-	-	-	-	-	0.14	0.15

Ejemplo 5: El compuesto 9 mantiene la estabilidad en una formulación sin alcohol mientras que LAE no lo hace

Las formulaciones seleccionadas (Tabla 7) se evaluaron adicionalmente para determinar la estabilidad después de la incubación a 50° C durante 4 semanas mediante HPLC.

Tabla 7: Composiciones de formulación para el Ejemplo 5.

Composición	S	L	I	J
L-Mentol, USP (p/p%)	0.0039	0.0039	0	0
Timol NF (p/p%)	0.0062	0.0062	0	0
Salicilato de metilo NF (p/p%)	0.0064	0.0064	0	0
Eucaliptol USP (p/p%)	0.0090	0.0090	0	0
Pluracare F-127 NF Prill (p/p%), óxido de polietileno óxido de co-propileno	0.20	0.20	0	0
Ácido benzoico (p/p%)	0.05	0.05	0	0
Benzoato de sodio, forma densa de NF/FCC(p/p%)	0.11	0.11	0	0
Sucralosa (p/p%), 1,6-dicloro-1,6-dideoxi-β-D-fructofuranosil-4-cloro-4-deoxi-α-D-galactopiranosido	0.01	0.01	0	0
Sorbitol 70%, USP (p/p%), (2S,3R,4R,5R)-Hexano-1,2,3,4,5,6-hexol	10.00	10.00	0	0
Propilenglicol, USP (p/p%)	7.00	7.00	0	0
Intensate Sweet Mint II, SF MOD (p/p%)	0.017	0.017	0	0
LAE (p/p%)	0.15	0	0.15	0
Compuesto 9 (p/p%)	0	0.15	0	0.15
Agua purificada (p/p%)	82.43	82.43	99.85	99.85
pH Final	4.37	4.37	-	-

La Tabla 8 muestra que las formulaciones que contienen el compuesto 9 son capaces de mantener por lo menos el 90% del compuesto 9 durante 8 semanas cuando se almacenan a 50° C en oposición al LAE, que muestra solo el 46 y 73% de estabilidad de la molécula después de esa duración de almacenamiento (determinada por HPLC).

Tabla 9. El compuesto 9 es estable en composiciones de formulación sin alcohol.

	% de compuesto restante después del almacenamiento a 50° C			
	Semana 0	Semana 2	Semana 4	Semana 8
Composición S	99	85	69	46
Composición L	104	95	93	92
Composición I	99	73	72	73
Composición J	100	90	98	106

Ejemplo 6: Los compuestos 1, 2, 3, 4, 6, 9, 11, 12, 16*, 17, 18*, 19*, 20, 21, 22, 23, 24, 25 y 26 evitan la unión bacteriana (* = comparativo).

Se evaluó un conjunto más amplio de compuestos (compuestos 1-26) para determinar su capacidad para prevenir la unión bacteriana en una espiga de hidroxiapatita recubierta con capa fina. Los resultados en la Tabla 10 sugieren que los compuestos 1, 2, 3, 4, 6, 9, 11, 12, 16*, 17, 18*, 19*, 20, 21, 22, 23, 24, 25 y 26 tienen la capacidad de evitar la unión bacteriana con los compuestos 1, 2, 3, 6, 9, 12, 17, 18*, 19*, 21, 22 y 26 que previenen mejor la unión bacteriana. Todas las pruebas se realizaron en fórmulas de base de solvente de solución simple (Tabla 11). El Tratamiento de Encías de Defensa Avanzado de Listerine (LAGDT) es el control positivo con agua como control negativo.

Tabla 10: Eficacia de Prevención de las formulaciones en la Tabla 11

Composiciones	T	U	V	W	X	Y	Z	A1	B1	C1
Log RLU medio	3.88	3.96	4.00	5.61	6.29	4.41	6.47	6.68	4.98	6.55

Composiciones	D1	E1	F1	G1*	H1*	I1*	J1	K1*	L1*	M1
Log RLU medio	5.77	4.40	6.13	5.97	5.82	5.74	3.50	3.86	3.51	5.00

Composiciones	N1	O1	P1	Q1	R1	S1	Control Positivo	Control Negativo
Log RLU medio	3.57	4.64	5.64	5.67	5.36	3.83	4.44	6.42

Tabla 11: Composiciones de formulación usadas en el Ejemplo 6.

Composición (p/p%)	T	U	V	W	X	Y	Z
	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 4	Compuesto 5	Compuesto 6	Compuesto 7
Compuesto	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.15	0.15
Agua Purificada	99.70	99.90	99.70	99.90	99.70	99.85	79.85
Etanol	0	0	0	0	0	0	20
Propilenglicol	0	0	0	0	0	0	0

Composición (p/p%)	A1	B1	C1	D1	E1	F1	G1
	Compuesto 8	Compuesto 9	Compuesto 10	Compuesto 11	Compuesto 12	Compuesto 13	Compuesto 14*
Compuesto	0.3	0.15	0.15	0.3	0.15	0.15	0.15
Agua Purificada	79.70	79.85	79.85	99.70	99.85	49.85	49.85
Etanol	20	20	0	0	0	0	0
Propilenglicol	0	0	20	0	0	50	50

Composición (p/p%)	H1	I1	J1	K1	L1	M1	N1
	Compuesto 15*	Compuesto 16*	Compuesto 17	Compuesto 18*	Compuesto 19*	Compuesto 20	Compuesto 21
Compuesto	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
Agua Purificada	49.85	99.85	99.85	99.85	99.85	79.85	99.85
Etanol	0	0	0	0	0	20	0
Propilenglicol	50	0	0	0	0	0	0

Composición (p/p%)	O1	P1	Q1	R1	S1
	Compuesto 22	Compuesto 23	Compuesto 24	Compuesto 25	Compuesto 26
Compuesto	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
Agua Purificada	99.85	99.85	99.85	79.85	99.85
Etanol	0	0	0	20	0
Propilenglicol	0	0	0	0	0

Ejemplo 7: Los compuestos 1 y 3-13 son estables en formulaciones de solución simple (Tabla 13) y los compuestos 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9,11 y 12 no dan como resultado más de una reducción log en *S.mutans*

Los compuestos 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 11 y 12 se evaluaron en un modelo de biopelícula de *S. mutans* de una única especie *in vitro* (Tabla 12, fila 2). Todos los compuestos ensayados no dan como resultado más de una reducción de log en *S. mutans* Listerine Cool Mint fue el control positivo con agua como control negativo. Los compuestos 1-13 se evaluaron para determinar la estabilidad estructural mediante HPLC después del almacenamiento a 50° C durante 4 y 8 semanas (Tabla 12, filas 3 y 4). Todos los compuestos probados mantuvieron la estabilidad y solo el compuesto 2 mostró una disminución significativa en el área del pico. Todas las pruebas se realizaron en fórmulas de base solvente de solución simple (Tabla 13).

Tabla 12: Eficacia de biopelícula *S. mutans* (fila 2), estabilidad del compuesto después de 4 semanas de almacenamiento a 50° C (fila 3), y estabilidad del compuesto después de 8 semanas a 50° C (fila 4) de formulaciones en la Tabla 13. NT = composición no probada

Composiciones	T1	U1	V1	W1	X1	Y1	Z1	A2	B2	C2
Log RLU medio de <i>S. Mutans</i>	5.90	5.84	6.13	6.16	NT	6.20	6.51	NT	6.12	NT
% de Derivado Estable a las 4 semanas de almacenamiento a 50° C	98.80	76.30	103.08	97.35	105.21	104.56	94.20	98.74	102.35	97.65
% de Derivado Estable a las 8 semanas de almacenamiento a 50° C	91.39	63.46	106.34	96.06	96.54	106.43	93.84	100.18	104.39	93.95

Composiciones	D2	E2	F2	G2*	H2*	I2*	Control Positivo	Control Negativo
Log RLU medio de <i>S. Mutans</i>	5.56	6.02	NT	NT	NT	NT	3.86	6.43
% de Derivado Estable a las 4 semanas de almacenamiento a 50° C	98.38	119.74	123.65	NT	NT	NT	-	-
% de Derivado Estable a las 8 semanas de almacenamiento a 50° C	100.69	90.48	121.83	NT	NT	NT	-	-

Tabla 13: Composiciones de Formulación usadas en el Ejemplo 7.

Composición (p/p%)	T1	U1	V1	W1	X1	Y1	Z1
	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 4	Compuesto 5	Compuesto 6	Compuesto 7
Compuesto	0.30	0.10	0.30	0.10	0.30	0.15	0.15
Agua Purificada	99.70	99.90	99.70	99.90	99.70	99.85	79.85
Etanol	0	0	0	0	0	0	20
Propilenglicol	0	0	0	0	0	0	0

Composición (p/p%)	A2	B2	C2	D2	E2	F2	G2
	Compuesto 8	Compuesto 9	Compuesto 10	Compuesto 11	Compuesto 12	Compuesto 13	Compuesto 14*

Compuesto	0.30	0.15	0.15	0.30	0.15	0.15	0.15
Agua Purificada	99.70	79.85	79.85	99.70	99.85	49.85	49.85
Etanol	0	20	0	0	0	0	0
Propilenglicol	0	0	20	0	0	50	50

Composición (p/p%)	H2	I2
	Compuesto 15*	Compuesto 16*
Compuesto	0.15	0.15
Agua Purificada	49.85	99.85
Etanol	0	0
Propilenglicol	50	0

Ejemplo 8: Los compuestos 1, 2, 3, 6, 9, 11 y 12 evitan la unión bacteriana cuando se prueban en formulaciones completas sin alcohol (Tabla 15).

Algunos de los candidatos principales en la prevención de la unión bacteriana se optimizaron adicionalmente en formulaciones completas sin alcohol con agua como el único solvente (Tabla 15) por su capacidad para prevenir la unión bacteriana con y sin aceites esenciales (EO) (Tabla 14: J2-Q2 sin EO y Q2-W2 con EO). Todas las formulaciones probadas previenen mejor la unión bacteriana cuando se formulan con EO. El Tratamiento de Encías de Defensa Avanzado de Listerine (LAGDT) es el control positivo con agua como control negativo.

Tabla 14: Eficacia de Prevención de formulaciones en la Tabla 15.

Composiciones	J2	K2	L2	M2	N2	O2	P2	Q2	R2	S2
Log RLU medio	3.98	4.02	4.52	4.51	4.81	4.70	NT	3.68	3.60	3.61

Composiciones	T2	U2	V2	W2	Control Positivo	Control Negativo
Log RLU medio	3.58	3.63	3.74	3.50	4.21	5.86

Tabla 15: Composiciones de formulación usadas en el Ejemplo 8.

Composición (p/p%)	J2	K2	L2	M2	N2	O2	P2
	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 6	Compuesto 9	Compuesto 11	Compuesto 12
Compuesto	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
Pluracare F-68 NF Prill (p/p%), óxido de polietileno óxido de co-propileno	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
Propilenglicol, USP	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Sucralosa (p/p%), 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-β-D-fructofuranosil-4-cloro-4-deoxi-α-D-galactopiranosido	0.059	0.059	0.059	0.059	0.059	0.059	0.059
Ácido benzoico	0.086	0.086	0.086	0.086	0.086	0.086	0.000
Benzoato de sodio, forma densa de NF/FCC	0.077	0.077	0.077	0.077	0.077	0.077	0.000
L-Mentol, USP	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Timol NF	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Salicilato de metilo NF	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Eucaliptol USP	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

(continuación)

Composición (p/p%)	J2	K2	L2	M2	N2	O2	P2
	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 6	Compuesto 9	Compuesto 11	Compuesto 12
Garbanzo 8 ECMOD, UT264932/00	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Agua purificada	97.13	97.13	97.13	97.13	97.13	97.13	97.29

Tabla 15 Continuación: composiciones de formulación utilizadas en el ejemplo 8.

Composición (p/p%)	Q2	R2	S2	T2	U2	V2	W2
	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 6	Compuesto 9	Compuesto 11	Compuesto 12
Compuesto	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
Pluracare F-68 NF Prill (p/p%), óxido de polietileno óxido de co-propileno	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
Propilenglicol, USP	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Sucralosa (p/p%), 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-β-D-fructofuranosil-4-cloro-4-deoxi-α-D-galactopiranosido	0.059	0.059	0.059	0.059	0.059	0.059	0.059
Ácido benzoico	0.086	0.086	0.086	0.086	0.086	0.086	0.000
Benzoato de sodio, forma densa de NF/FCC	0.077	0.077	0.077	0.077	0.077	0.077	0.000
L-Mentol, USP	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020
Timol NF	0.018	0.018	0.018	0.018	0.018	0.018	0.018
Salicilato de metilo NF	0.070	0.070	0.070	0.070	0.070	0.070	0.070
Eucaliptol USP	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017
Garbanzo 8 ECMOD, UT264932/00	0.088	0.088	0.088	0.088	0.088	0.088	0.088
Agua purificada	96.92	96.92	96.92	96.92	96.92	96.92	97.08

Ejemplo 9: Los compuestos 1, 2, 3, 6, 9, 11 y 12 evitan la unión bacteriana cuando se prueban en formulaciones completas sin alcohol (Tabla 17)

Los candidatos principales en la prevención de la unión bacteriana fueron optimizados adicionalmente en formulaciones completas sin alcohol con agua y propilenglicol como solventes (Tabla 17) por su capacidad para prevenir la unión bacteriana con y sin aceites esenciales (EO) (Tabla 16: X2-D3 sin OE y E3-K3 con OE). Todas las formulaciones probadas previenen mejor la unión bacteriana cuando se formulan con EO. El Tratamiento de Encías de Defensa Avanzado de Listerine (LAGDT) es el control positivo con agua como control negativo.

Tabla 16: Eficacia de Prevención de formulaciones en la Tabla 17.

Composiciones	X2	Y2	Z2	A3	B3	C3	D3	E3	F3	G3
Log RLU medio	4.67	3.50	5.18	4.65	4.94	5.23	3.51	3.49	3.38	3.53

Composiciones	H3	I3	J3	K3	Control Positivo	Control Negativo
Log RLU medio	3.67	3.60	3.99	3.30	4.31	6.12

Tabla 17: Composiciones de formulación usadas en el Ejemplo 9.

Composición (p/p%)	X2	Y2	Z2	A3	B3	C3	D3
	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 6	Compuesto 9	Compuesto 11	Compuesto 12
Compuesto	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
Pluracare F-68 NF Prill (P188), óxido de poli etileno óxido de co-propileno	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Propilenglicol, USP	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
Sucralosa (p/p%), 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-β-D-fructofuranosil-4-cloro-4-deoxi-α-D-galactopiranosido	0.059	0.059	0.059	0.059	0.059	0.059	0.059
Ácido benzoico	0.086	0.086	0.086	0.086	0.086	0.086	0.011
Benzoato de sodio, forma densa de NF/FCC	0.077	0.077	0.077	0.077	0.077	0.077	0.010
L-Mentol, USP	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Timol NF	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Salicilato de metilo NF	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Eucaliptol USP	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Garbanzo 8 ECMOD, UT264932/00	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Agua purificada	83.63	83.63	83.63	83.63	83.63	83.63	83.77

Tabla 17 Continuación: Composiciones de formulación usadas en el Ejemplo 9.

Composición (p/p%)	E3	F3	G3	H3	I3	J3	K3
	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 6	Compuesto 9	Compuesto 11	Compuesto 12
Compuesto	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
Pluracare F-68 NF Prill (P188), óxido de poli etileno óxido de co-propileno	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Propilenglicol, USP	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
Sucralosa (p/p%), 1,6-dicloro-1,6-didesoxi-β-D-fructofuranosil-4-cloro-4-deoxi-α-D-galactopiranosido	0.059	0.059	0.059	0.059	0.059	0.059	0.059
Ácido benzoico	0.086	0.086	0.086	0.086	0.086	0.086	0.011
Benzoato de sodio, forma densa de NF/FCC	0.077	0.077	0.077	0.077	0.077	0.077	0.010
L-Mentol, USP	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020
Timol NF	0.018	0.018	0.018	0.018	0.018	0.018	0.018
Salicilato de metilo NF	0.070	0.070	0.070	0.070	0.070	0.070	0.070
Eucaliptol USP	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017
Garbanzo 8 ECMOD, UT264932/00	0.088	0.088	0.088	0.088	0.088	0.088	0.088
Agua purificada	83.57	83.57	83.57	83.57	83.57	83.57	83.71

MÉTODOS

Preparación de la formulación

Las formulaciones en los Ejemplos 2-9 se prepararon usando tecnología de mezclado convencional.

Brevemente, se disolvieron ácido benzoico y benzoato de sodio en propilenglicol o agua. Se disolvieron aroma y aceites esenciales en propilenglicol o en surfactante y agua (en algunas composiciones no se añadieron ni EO ni aroma). La sucralosa se disolvió en agua. El surfactante se disolvió/mezcló en agua. La solución que contiene benzoato de sodio y ácido benzoico se añadió al recipiente de mezclado seguida de las soluciones de aceites esenciales y aromas y luego la solución de surfactante y sorbitol. Esto fue seguido por la adición del compuesto sólido. Pueden usarse o no sonicación o aumento de la temperatura para acelerar la disolución de los compuestos. El pH de las formulaciones se ajustó a aproximadamente pH 4,2 con hidróxido de sodio o ácido clorhídrico y luego se añadió agua a q.s. la composición.

10 Método de ensayo de prevención

Las formulaciones en los Ejemplos 2-4, 6, 8 y 9 se prepararon y probaron para la prevención de la unión bacteriana usando el ensayo de prevención. En este ensayo, se expuso una placa de espigas poliestireno recubierto con hidroxiapatita (96 espigas, N=8 por grupo) a la saliva durante un minuto para formar una capa delgada a una temperatura de 35° C. Luego, para cada formulación, se pretrataron ocho espigas (N=8) durante diez minutos con la formulación usando un agitador orbital ajustado a 500 RPM a temperatura ambiente. Como control negativo, se pretrataron ocho espigas (N=8) durante diez minutos con agua estéril. Luego, se cultivó una biopelícula salival de 16 horas en estas placas de espigas de poliestireno a una temperatura de 35°C.

Después de que se completasen todos los tratamientos, se neutralizó y enjuagó la biopelícula de cada espiga. La biopelícula se recolectó mediante sonicación usando un procesador de líquido ultrasónico Q-Sonica Q700 con amortiguador de cono de microplaca 431MP4-00 y un refuerzo de ganancia inversa de 0,5:1 (Q-Sonica, Newtown, CT). Usando un kit Celsis Rapid Detection RapiScreen (Celsis International PLC, Chicago, IL), se lisaron las bacterias con Celsis Luminex y luego se midió el trifosfato de adenosina (ATP) de las bacterias lisadas usando el marcador de bioluminiscencia Celcicis Luminex y un microplaca Centro LB 960 Luminómetro suministrada por Berthold Technologies (Wildbad, Alemania). Los datos se informaron en log RLU (unidades de luz relativas) donde los log RLU decrecientes indicaron que quedan menos bacterias viables en el sustrato de la biopelícula. Los log RLU para el ensayo de prevención se muestran en las Tablas 2, 4, 6, 10, 14 y 16.

30 Ensayo de muerte de una sola especie de *S. Mutans*

Las formulaciones enumeradas en el Ejemplo 7 se prepararon y probaron usando un modelo de biopelícula de *S. mutans* de una única especie *in vitro*. Se cultiva una biopelícula de *S. mutans* de 24 horas en una placa de espigas de poliestireno (96 espigas, N=6 por grupo de prueba). Las espigas se trataron posteriormente durante treinta segundos con cada una de las formulaciones H e I, así como controles positivos y negativos. El tratamiento se aplica como un único tratamiento de treinta (30) segundos. El control positivo es un enjuague bucal de aceite esencial comercialmente disponible. El control negativo es agua estéril. Después del tratamiento, la biopelícula se neutraliza y se enjuaga. La biopelícula se recolecta mediante sonicación usando un procesador de líquido ultrasónico Misonix (Farmingdale, NY). Usando un kit Celsis Rapid Detection RapiScreen (Celsis International PLC, Chicago), las bacterias se lisan con Celsis Luminex y luego se mide el trifosfato de adenosina (ATP) de las bacterias lisadas usando el marcador de bioluminiscencia LB960 Microplate Luminometer suministrado por Berthold (Wildbad, Alemania). Los datos se informan en log RLU (unidades de luz relativas) donde los log RLU decrecientes indican que quedan menos bacterias viables en el sustrato de la biopelícula.

45 Cuantificación HPLC de compuestos

Brevemente, las formulaciones que contienen LAE o cualquiera de los 26 compuestos y estándares se diluyen en una solución de 50% de acetonitrilo y 50% de agua. Se evalúan en una HPLC Agilent usando una columna de intercambio iónico Zorbax. En el método, se extraen 10 µl de la muestra y se ejecutan a través de HPLC con un 40% de fosfato de potasio (molaridad a pH 3,0) 60% de fase móvil de acetonitrilo. El tiempo de retención de la muestra varía entre 4 y 12 minutos, dependiendo de la molécula. El pico de la molécula se auto-integra usando el software de HPLC en línea Agilent. Se hacen comparaciones con el estándar para identificar el% de compuesto restante después del almacenamiento.

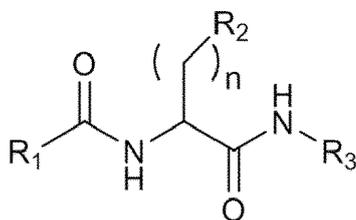
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto descrito por la Fórmula I:

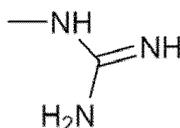


(I)

15 en la que:

R₁ es un grupo alquilo C₇-C₁₇;

R₂ se selecciona del grupo que consiste de los grupos funcionales:



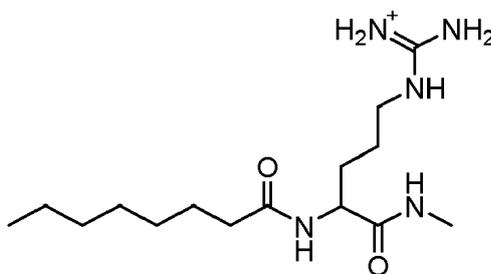
25 y sales de los mismos, dichas sales tienen un anión X⁻, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de acetato, benzoato, besilato, bromuro, cloruro, cloroteofilinato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluconato, hipurato, yoduro, fluoruro, lactato, laurilsulfato, malato, laeato, mesilato, metisulfato, napsilato, nitrato, octadecanoato, oxalato, pamoato, fosfato, poligalacturonato, succinato, sulfato, tartrato y tosilato;

n es de 1 a 4; y

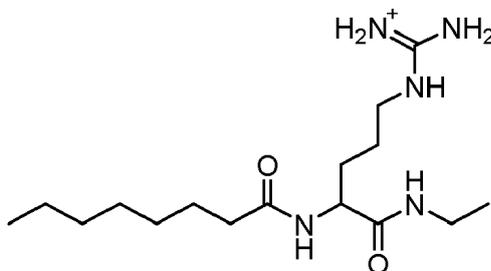
R₃ es un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R₃ es un grupo alquilo C₁-C₆.

3. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste de:



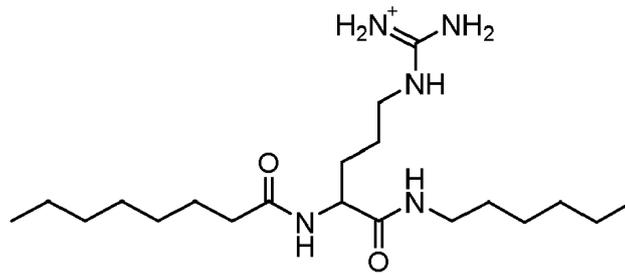
[amino({[4-(metilcarbamoil)-4-octanamidobutil]amino})metilideno]azanio



[amino({[4-(etilcarbamoil)-4-octanamidobutil]amino})metilideno]azanio

65

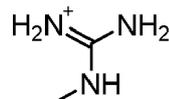
5



10

[amino({[4-(hexilcarbamoil)-4-octanamidobutil]amino})metilideno]azanio

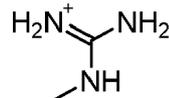
15



20

[amino({[4-dodecanamido-4-(metilcarbamoil)butil]amino})metilideno]azanio

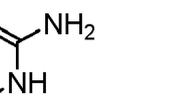
25



30

[amino({[4-dodecanamido-4-(etilcarbamoil)butil]amino})metilideno]azanio

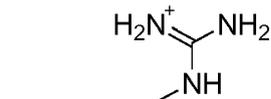
35



40

[amino({[4-dodecanamido-4-(hexilcarbamoil)butil]amino})metilideno]azanio

45



50

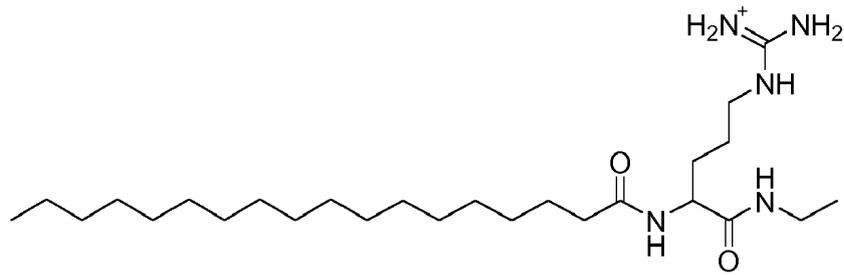
[amino({[4-(metilcarbamoil)-4-octadecanamidobutil]amino})metilideno]azanio

55

60

65

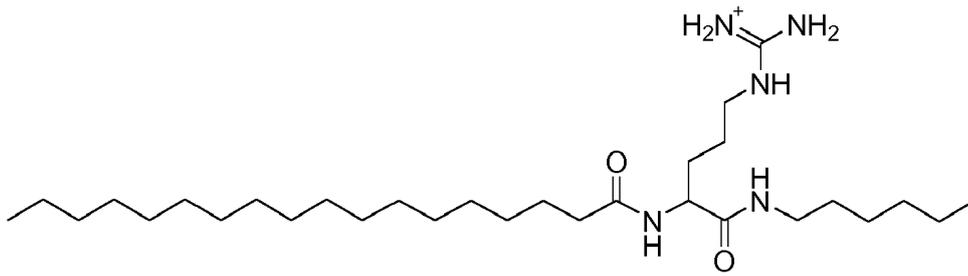
5



10

[amino({[4-(etilcarbamoil)-4-octadecanamidobutil]amino})metilideno]azanio

15

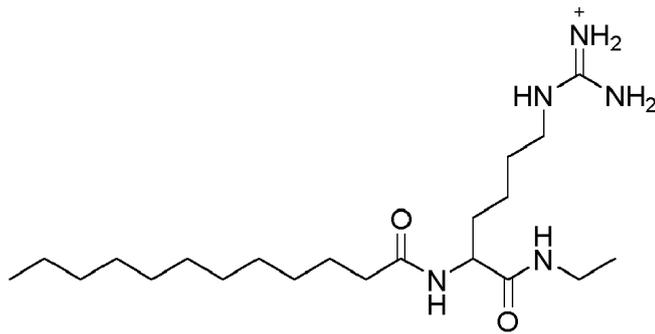


20

25

[amino({[4-(hexilcarbamoil)-4-octadecanamidobutil]amino})metilideno]azanio

30

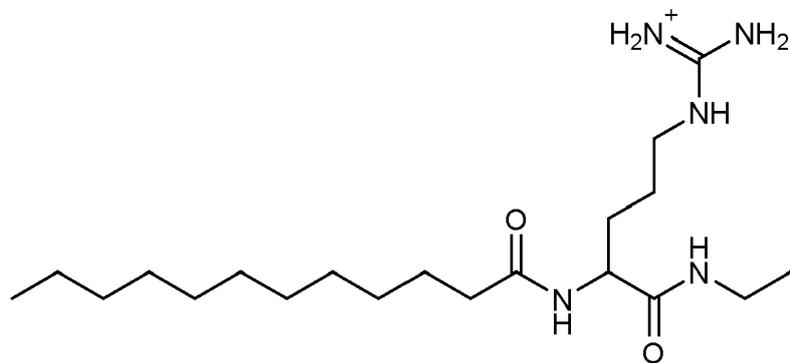


35

40

[amino({[5-dodecanamido-5-(etilcarbamoil)pentil]amino})metilideno]azanio
y

45



50

55

[amino({[4-dodecanamido-4-(etilcarbamoil)butil]amino})metilideno]azanio

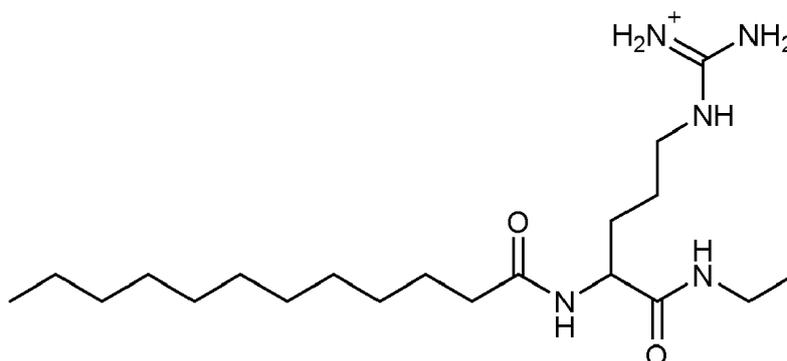
60

4. El compuesto de la reivindicación 3 que tiene la fórmula:

65

5

10



15 [amino({[4-dodecanamido-4-(etilcarbamoyl)butil]amino})metilideno]azanio

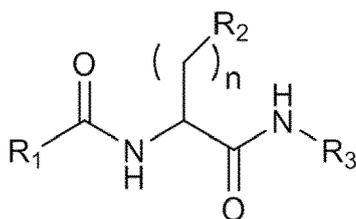
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_2 es un grupo funcional guanidinilo en su forma de base libre o una sal del mismo; n es 3 o 4; R_3 es un grupo etilo; y R_1 es un grupo alquilo que tiene de 9 a 16 átomos de carbono.

20 6. El compuesto de la reivindicación 5 en el que n es 3 y R_1 es un grupo alquilo que tiene de 11 a 13 átomos de carbono.

7. Un compuesto descrito por la Fórmula I:

25

30



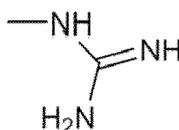
(I)

35 en la que:

R_1 es un grupo alquilo que tiene 11 átomos de carbono;

R_2 se selecciona del grupo que consiste de los grupos funcionales:

40



45

y sales de los mismos, dichas sales tienen un anión X^- ; preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de acetato, benzoato, besilato, bromuro, cloruro, cloroteofinato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluconato, hipurato, yoduro, fluoruro, lactato, laurilsulfato, malato, laeato, mesilato, metisulfato, napsilato, nitrato, octadecanoato, oxalato, pamoato, fosfato, poligalacturonato, succinato, sulfato, tartrato y tosilato;

50

n es 3; y

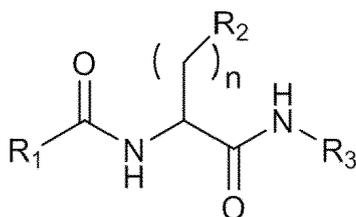
R_3 es un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado que tiene una longitud de cadena de carbono de 1 a 11 átomos de carbono.

8. El compuesto de la reivindicación 7 en el que R_3 es un grupo alquilo que tiene una longitud de cadena de carbono de 2 a 8 átomos de carbono.

9. Un compuesto descrito por la Fórmula I:

60

65

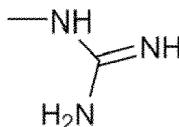


(I)

en la que:

R₁ es un grupo alquilo que tiene 7 átomos de carbono;

R₂ se selecciona del grupo que consiste de los grupos funcionales:



y sales de los mismos, dichas sales tienen un anión X⁻; preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de acetato, benzoato, besilato, bromuro, cloruro, clorotefilinato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluconato, hipurato, yoduro, fluoruro, lactato, laurilsulfato, malato, laeato, mesilato, metisulfato, napsilato, nitrato, octadecanoato, oxalato, pamoato, fosfato, poligalacturonato, succinato, sulfato, tartrato y tosilato;

n es 3; y

R₃ es un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado que tiene una longitud de cadena de carbonos de 7 a 16 átomos de carbono.

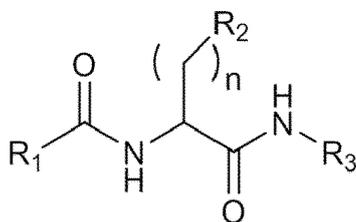
10. El compuesto de la reivindicación 9 en el que R₃ es un grupo alquilo que tiene una longitud de cadena de carbono de 7 a 11 átomos de carbono.

11. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1-10 y un vehículo en donde dicha composición está en una forma seleccionada del grupo que consiste de un lavado bucal, enjuague bucal, spray bucal, pasta dental, gel dental, gel sub-gingival, mousse, espuma, producto para el cuidado de dentaduras postizas, dentífrico, grageas y comprimidos masticables.

12. La composición de la reivindicación 11, en donde dicha composición es un lavado bucal que comprende un compuesto de la reivindicación 3; un portador que comprende agua; y por lo menos un surfactante seleccionado del grupo que consiste de surfactantes aniónicos, no iónicos, betaina y combinaciones de dos o más de los mismos.

13. La composición de la reivindicación 12, que comprende además por lo menos un aceite esencial seleccionado del grupo que consiste de mentol, timol, eucaliptol, salicilato de metilo y combinaciones de dos o más de los mismos.

14. Un compuesto descrito por la Fórmula I:



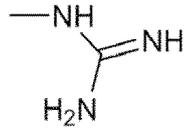
(I)

en la que:

R₁ es un grupo alquilo C₇-C₁₇;

R₂ se selecciona del grupo que consiste de los grupos funcionales:





5

10

y sales de los mismos, dichas sales tienen un anión X⁻, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de acetato, benzoato, besilato, bromuro, cloruro, cloroteofilinato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluconato, hipurato, yoduro, fluoruro, lactato, laurilsulfato, malato, laeato, mesilato, metisulfato, napsilato, nitrato, octadecanoato, oxalato, pamoato, fosfato, poligalacturonato, succinato, sulfato, tartrato y tosilato;

n es de 1 a 4; y

R₃ es un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; para su uso en un método para inhibir la placa en la cavidad oral, dicho método comprendiendo poner en contacto una superficie de la cavidad bucal con el compuesto.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

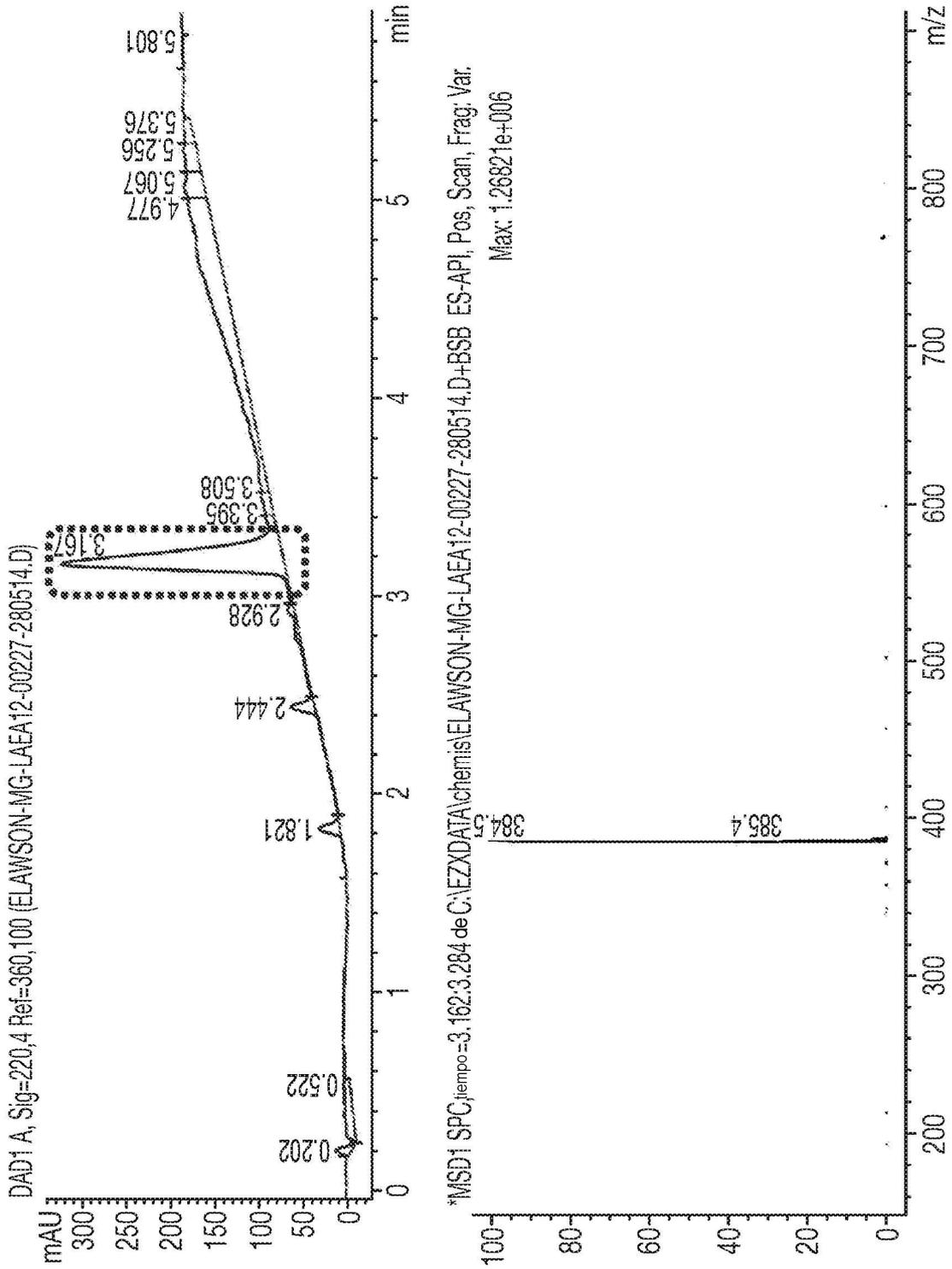


FIG. 1

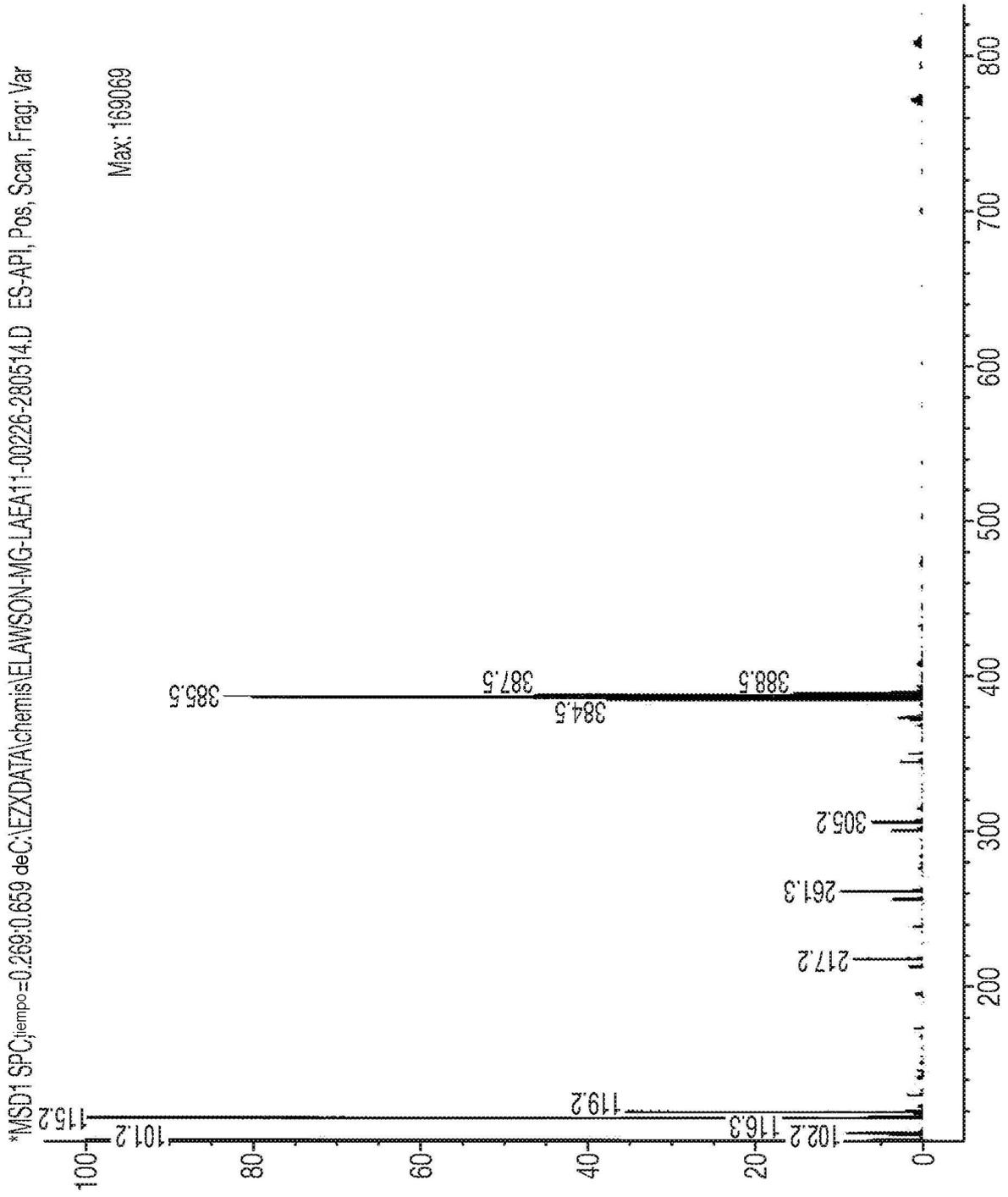


FIG. 2

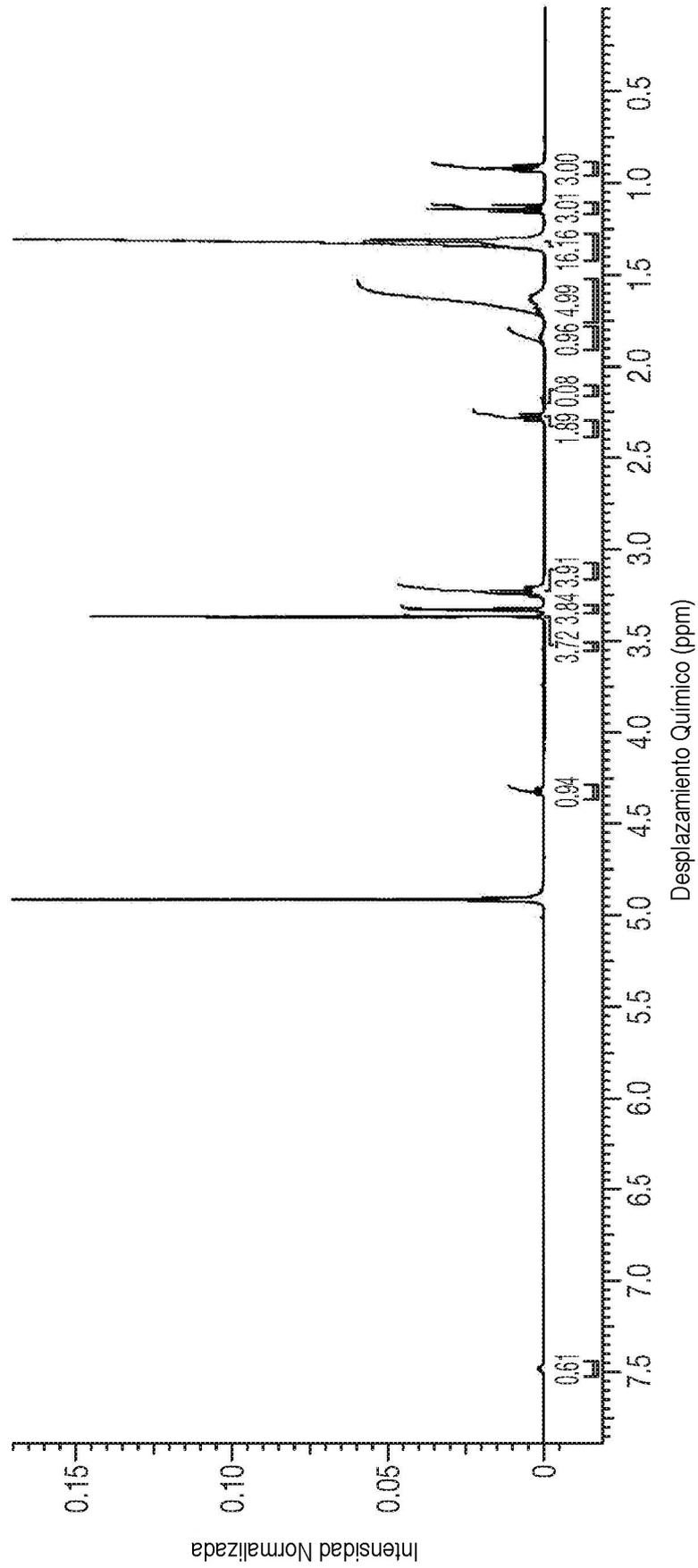


FIG. 3