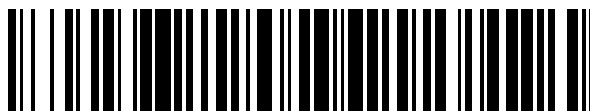


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 787 606**

51 Int. Cl.:

A61K 8/37 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2011 PCT/US2011/053810**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2012 WO12044728**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2011 E 11770264 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 2621462**

54 Título: **Composiciones para el cuidado bucal con mejor sabor**

30 Prioridad:

01.10.2010 US 388752 P

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

16.10.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HAUGHT, JOHN, CHRISTIAN;
CAHEN, CHRISTINE, MARIE;
SREEKISHNA, KOTI, TATACHAR;
ZHAO, WENZHU;
LIN, YAKANG y
SCHINAMAN, CATHY, RENEE**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 787 606 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones para el cuidado bucal con mejor sabor

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones para el cuidado bucal y a métodos de mejora del sabor de las mismas.

10 **Antecedentes de la invención**

10 Tradicionalmente, se ha realizado un gran esfuerzo para mejorar el sabor, color, olor o transparencia de las composiciones para el cuidado bucal, tales como dentífrico (pasta de dientes), enjuague bucal y lo similar. Debido a la naturaleza de dichas composiciones, el sabor de un producto puede ser a menudo de más importancia para los consumidores que la eficacia real. Dado que muchos componentes para el cuidado bucal eficaces tienen un sabor, color, olor o transparencia no deseables, los esfuerzos para mejorar estas características son habituales en la técnica. Véase, por ejemplo, el documento GB2035084.

20 Es especialmente deseable que productos de consumo para usar en la limpieza y el cuidado de la cavidad oral impartan una sensación de frescura y limpieza, ya que esto transmite a los consumidores una señal de frescura y limpieza persistentes. Además de la sensación de limpieza, los consumidores también desean experimentar los beneficios de las sustancias activas para el cuidado bucal como los agentes antimicrobianos, por ejemplo, a través de su pauta de cuidado bucal. No obstante, la capacidad de formular una composición para el cuidado bucal aceptable para el consumidor plantea retos, dado que muchos de los componentes utilizados para impartir un sabor, obtener un beneficio, o que son parte de la base de la composición para el cuidado bucal agregan sabores y/o sensaciones no deseados además del beneficio deseado para el que se añadieron. Por lo tanto, la formulación de composiciones para el cuidado bucal puede consistir en un equilibrio entre un sabor aceptable y beneficios aceptables.

30 Las sensaciones de los sabores amargo y dulce se inician mediante la interacción de moléculas sápidas (“aromatizantes”) con los G protein-coupled receptors (receptores acoplados a proteínas G - GPCR) en las membranas apicales de las taste receptor cells (células receptoras del gusto - TRC). Las TRC son células epiteliales especializadas con muchas propiedades neuronales que incluyen la capacidad de despolarizarse y de formar sinapsis. Por lo general, las TRC se agrupan en grupos de ~100 dentro de las papilas gustativas. La superficie apical de las TRC, que se encuentra en contacto con la cavidad bucal, es rica en microvellosidades intrincadas que contienen GPCR, canales iónicos y otros elementos de transducción. El aspecto basolateral de las TRC contiene canales iónicos y sinapsis con nervios gustativos aferentes. La mayoría de los edulcorantes son compuestos de bajo peso molecular, pero se han descrito un gran número de proteínas de sabor dulce. Los edulcorantes de bajo peso molecular y las proteínas de sabor dulce interactúan con el mismo receptor, según lo demostrado por recientes experimentos directos: al menos dos de las proteínas dulces bien caracterizadas, es decir, la brazeína y la taumatina, generan una respuesta en el receptor T1R2-T1R3 humano similar a la generada por los edulcorantes de bajo peso molecular. El receptor de sabor dulce es un heterodímero de dos receptores acoplados a proteínas G, T1R2 y T1R3. Los receptores gustativos T1R2:T1R3 heteroméricos responden a compuestos de sabor dulce tales como azúcares, edulcorantes de alta potencia y algunos aminoácidos D, mientras que los heterodímeros T1R1:T1R3 comprenden un receptor gustativo umami sensible a los aminoácidos L [12 y 16]. Los dominios de los T1R2 y T1R3 humanos son suficientes para conferir sensibilidad a algunos edulcorantes no calóricos y proteínas de sabor dulce hacia los que los roedores son indiferentes, pero todavía se desconoce cuáles de estas subunidades receptoras participan en la unión de los estímulos más dulces, incluyendo los azúcares. Los receptores acoplados a proteínas G participan en muchas otras funciones fisiológicas, tales como la función endocrina, la función exocrina, el ritmo cardíaco, la lipólisis y el metabolismo de carbohidratos. El análisis bioquímico y la clonación molecular de una serie de dichos receptores han revelado muchos principios básicos relativos a la función de estos receptores. Por ejemplo, el documento US 5691188 describe cómo, tras la unión de un ligando a un GPCR, el receptor experimenta un cambio de configuración que conduce a la activación de una proteína G heterotrimérica al potenciar el desplazamiento de la GDP unida por GTP en la superficie de la subunidad G α y la disociación subsiguiente de la subunidad G α a partir de las subunidades G β y G γ . Las subunidades G α libres y los complejos de G $\beta\gamma$ activan los elementos cadena abajo de una variedad de vías de transducción de señales.

55 Las composiciones introducidas en la cavidad bucal se detectan primero por medio de los receptores/canales gustativos y las neuronas trigeminales. Esta información es transmitida al cerebro a través de las neuronas trigeminales y de las células gustativas. La sensación del gusto finalmente se percibe en el cerebro como dulce, amargo, agrio, salado o sabroso. El TRPA1 es un canal catiónico no selectivo conocido que pertenece a la superfamilia de los canales iónicos Transient Receptor Potential (receptores de potencial transitorio - TRP). El receptor TRPA1 actúa para indicar al cuerpo humano que una sustancia de la cavidad bucal es desagradable, transmitiendo un sabor desagradable picante y amargo, y que debe expulsarse. En el artículo *Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1) Channel as Emerging Target for Novel Analgesics and Anti-Inflammatory Agents*, de Pier Giovanni Baraldi, y col., *J. Med. Chem.*, presentado el 15 de enero de 2010, se encuentra un resumen del canal TRPA1 (como una diana emergente para los nuevos analgésicos y agentes antiinflamatorios) con varios de los agonistas de TRPA1 indicados. Cabe señalar que los agonistas de TRPA1 tales como citriol, eugenol, timol, cinamaldehído (contenido en la canela), eugenol, citral, geraniol, acetato de eugenol, citral dimetil acetal o citral dietil acetal, y ciertos saborizantes usados en las composiciones para el cuidado bucal, por lo general, expresan sabores desagradables en la cavidad bucal.

Sin embargo, muchos agonistas de TRPA1 son deseables en las composiciones para el cuidado bucal para proporcionar otros beneficios. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar composiciones para el cuidado bucal que contengan materiales que puedan unirse al receptor TRPA1 y aun así proporcionar un sabor neutro o positivo.

En la solicitud de patente estadounidense n.º 2008/0124753A1, se describe que se puede crear un perfil gustativo al activar de forma doble dos o más receptores TRP. Aunque A1 podría ser uno de los receptores activados, las composiciones de la solicitud '753 requirieron la activación de dos o más receptores simultáneamente para crear un perfil gustativo o de sabores aceptable, y no ofrecieron ninguna solución para mitigar los sabores desagradables provocados por los agonistas de TRPA1.

En la solicitud de patente estadounidense n.º 2008/0050750A1, se describe un método en el que el antagonista del receptor TRPA1 fue desactivado por moléculas antagonistas, a fin de bloquear el sabor picante del timol y de otros fenoles de alquilo inferior que se unen a A1. Su sistema implicaba la aplicación de moléculas que desactivaran un receptor TRPA1 activo.

En la solicitud de patente estadounidense n.º 2009/0175848A1, se describe la modulación (inhibición) de la actividad del canal iónico TRPA1 al dirigir el canal iónico TRPM5 y viceversa a través del mecanismo de cooperación identificado en el mismo. Más específicamente, la referencia '848 de EE. UU. desveló la modulación del dolor, la mecanosensación y respuestas gustativas generadas a través de los canales iónicos TRPA1 y TRPM5.

En la solicitud de patente estadounidense n.º 2008/0242740A1 y en el documento US2009/004360A1, se describieron, en general, vainillinas e isobutirato de vainillina como uno de una serie de compuestos que dan lugar a una sensación de olor dulce. El objetivo descrito del documento '740 de EE. UU. era potenciar el dulzor de las chalconas a través de agentes estimulantes de la saliva y de materiales que produjeran un estallido inicial de dulzor. No se proporcionó ningún medio para remediar los componentes de mal sabor.

La solicitud de patente internacional n.º 2008/105652A1 describe el uso de ésteres de vainillina como agentes para mejorar el sabor en productos entre los que se incluían las composiciones para el cuidado bucal.

La solicitud de patente estadounidense n.º 2008/0317923A1 describe la supresión de una sensación amarga, astringente, en la cavidad bucal a través de composiciones que contenían agentes estimulantes de la saliva, sustancias aromáticas y/o saborizantes enmascarantes del amargor, entre las que no se describían los ésteres de vainillina. El isobutirato de etil-vainillina se mencionaba como un agente supresor del mal olor, pero no se describía que tuviera un efecto sobre las sustancias amargas o de sabor no deseado.

En la solicitud de patente estadounidense n.º 2009/0004360A1, se describen composiciones orales que proporcionan una percepción mejorada de una sustancia activa. En particular, las composiciones incluían una sustancia activa, tal como un edulcorante o un agente saborizante, y un modificador de la dulzura. El modificador de la dulzura se describe como el aumento de la percepción de dulzor durante el consumo. Las composiciones podían incorporarse en diversos tipos de productos comestibles suministrados por vía oral, tales como bebidas, productos alimentarios, productos de confitería o de goma de mascar. El isobutirato de vainillina se describe como un posible modificador de la dulzura.

A pesar de la funcionalidad conocida del receptor TRPA1 y los materiales aglutinantes convencionales, sigue existiendo la necesidad de una composición para el cuidado bucal que contenga agonistas de TRPA1, sin dejar de proporcionar un sabor neutro o agradable.

Sumario de la invención

Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que los agonistas potentes de TRPA1, que son derivados de metoxifenol esterificados, bloquean de forma única a los agonistas A1 amargos y de mal sabor para que no se unan al receptor A1. Sin quedar limitados por la teoría, los ésteres de vainillina y los compuestos estructuralmente similares actúan como agonistas de TRPA1, pero aun así producen un sabor neutro o de vainilla en la cavidad bucal. Los derivados de vainillina, específicamente los ésteres de vainillina, proporcionan un medio para equilibrar el sabor de una composición para el cuidado bucal, de un sabor amargo y deficiente a una fórmula de sabor neutro a agradable. Además, parece sorprendente que dichos ésteres de vainillina y materiales estructuralmente similares tengan una intensidad de unión relativamente fuerte con los receptores TRPA1 y puedan competir con otros agonistas de TRPA1 amargos o de mal sabor que se encuentran en la composición para el cuidado bucal, produciendo bien un sabor neutro o un agradable sabor a vainilla, incluso cuando otros agonistas de TRPA1 están presentes en la composición. Sin quedar limitados por la teoría, los ésteres de vainillina “engañan” al receptor gustativo TRPA1 para que no transmita un mensaje al cuerpo humano de un sabor desagradable en la cavidad bucal.

Por lo tanto, la presente invención se dirige a composiciones para el cuidado bucal que tienen un mejor sabor, comprendiendo dicha composición: un material portador; de 0,001 a 10 %, en peso de la composición, de un componente para el cuidado bucal seleccionado de sales de metal, agentes antimicrobianos, agentes de reducción del mal aliento, agentes blanqueantes, tensioactivos o una combinación de los mismos, en donde el componente

para el cuidado bucal es una sal de metal; y de 0,0001 a 1 %, en peso de la composición, de un agonista de TRPA1 seleccionado de ésteres de vainillina; ésteres de benzoato; derivados de hidroxibenzoato; derivados de metoxibenzoato; derivados de hidroxibutanodioato; derivados de benzamidobenzoato; derivados de metilpropanoato; derivados de acetato de fenilo; derivados de hex-3-enoato; 2-(furan-2-ilmetilsulfanil)-3-metilpirazina; fenilmetoximetilbenceno; (2*R*)-2-azaniumil-3-[(2*R*)-2-azaniumil-3-óxido-3-oxopropil]disulfanilpropanoato; (3*E*)-2-hidroxi-4,8-dimetilnona-3,7-dienal; (2*R*)-2-azaniumil-3-[(2*S*)-2-azaniumil-3-óxido-3-oxopropil]disulfanilpropanoato; (3*Z*)-3-butiliden-2-benzofuran-1-ona; 3-metil-*N*-(3-metilbutil)butan-1-imina; 2-(furan-2-ilmetildisulfanilmetil)furano; y combinaciones de los mismos, en donde la composición comprende de 0,01 a 0,1 % o de 0,001 % a 0,085 %, en peso de la composición, de isobutirato de vainillina y la composición comprende además vainillil butil éter.

La presente invención se dirige además al uso de un agonista de TRPA1 en una composición para el cuidado bucal, en donde el agonista de TRPA1 es isobutirato de vainillina, y la composición comprende además vainillil butil éter, caracterizada además por que dicho uso comprende las etapas de: proporcionar una composición para el cuidado bucal, comprendiendo dicha composición un componente para el cuidado bucal seleccionado de sales de metal.

En una realización, la presente invención se refiere a composiciones para el cuidado bucal y a usos como se han descrito anteriormente, en donde la sal de metal se selecciona de sales de cinc, sales estannosas, sales de potasio, sales de cobre y combinaciones de las mismas.

En otra realización, la presente invención se refiere a composiciones para el cuidado bucal y a usos como se han descrito anteriormente, en donde la sal estannosa se selecciona de fluoruro estannoso, cloruro estannoso, yoduro estannoso, clorofluoruro estannoso, acetato estannoso, hexafluorozirconato estannoso, sulfato estannoso, lactato estannoso, tartrato estannoso, gluconato estannoso, citrato estannoso, malato estannoso, glicinato estannoso, pirofosfato estannoso, metafosfato estannoso, oxalato estannoso, fosfato estannoso, carbonato estannoso y combinaciones de los mismos.

En otra realización, la presente invención se refiere a composiciones para el cuidado bucal y a usos como se han descrito anteriormente, en donde la sal de cinc se selecciona de fluoruro de cinc, cloruro de cinc, yoduro de cinc, clorofluoruro de cinc, acetato de cinc, hexafluorozirconato de cinc, sulfato de cinc, lactato de cinc, tartrato de cinc, gluconato de cinc, citrato de cinc, malato de cinc, glicinato de cinc, pirofosfato de cinc, metafosfato de cinc, oxalato de cinc, fosfato de cinc, carbonato de cinc y combinaciones de los mismos.

En otra realización, la presente invención se refiere a composiciones para el cuidado bucal y a usos como se han descrito anteriormente en donde la sal de potasio se selecciona de nitrato de potasio, citrato de potasio, oxalato de potasio, bicarbonato de potasio, acetato de potasio, cloruro de potasio y combinaciones de los mismos.

En otra realización, la presente invención se refiere a composiciones para el cuidado bucal y a usos como se han descrito anteriormente, en donde la composición comprende además un edulcorante seleccionado de sucralosa, REBIANA, NHDC, acesulfamo K, o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención se refiere a composiciones para el cuidado bucal y a usos como se han descrito anteriormente, en donde la composición comprende además de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 30 % de un abrasivo.

En otra realización, la presente invención se refiere a composiciones para el cuidado bucal y a usos como se han descrito anteriormente, en donde la composición comprende además un potenciador de TRPA1 seleccionado de delta-damascona, *cis*-3-hexenil *cis*-3-hexenoato, dimetilacetal de benzaldehído, acetato de carvilo, butirato de metilbencilo, *trans*-2-nonen-1-ol, beta-ionol, geraniol, butirato de anisilo, isoeugenol de etilo, alfa-ionona, salicilato de fenetilo, tetrahidrofurano de 2-fenilpropilo, dihidro-alfa-ionona, timilmetiléter, hexanoato de *cis*-3-hexenilo, 2,6,6-trimetil-1-ciclohexeno-1-acetaldehído, salicilato de etilo, 2,4-decadienoato de propilo, propionato de carvilo, dihidroeuogenol y combinaciones de los mismos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a composiciones para el cuidado bucal y al uso de las mismas, en donde dichas composiciones tienen un mejor sabor. Dichas composiciones incluyen un material portador; de 0,001 a 10 %, en peso de la composición, de un componente para el cuidado bucal seleccionado de sales de metal, agentes antimicrobianos, agentes de reducción del mal aliento, agentes blanqueantes, tensioactivos o una combinación de los mismos, en donde el componente para el cuidado bucal comprende una sal de metal; y de 0,0001 a 1 %, en peso de la composición, de un agonista de TRPA1 seleccionado de ésteres de vainillina; ésteres de benzoato; derivados de hidroxibenzoato; derivados de metoxibenzoato; derivados de hidroxibutanodioato; derivados de benzamidobenzoato; derivados de metilpropanoato; derivados de acetato de fenilo; derivados de hex-3-enoato; 2-(furan-2-ilmetilsulfanil)-3-metilpirazina; fenilmetoximetilbenceno; (2*R*)-2-azaniumil-3-[(2*R*)-2-azaniumil-3-óxido-3-oxopropil]disulfanilpropanoato; (3*E*)-2-hidroxi-4,8-dimetilnona-3,7-dienal; (2*R*)-2-azaniumil-3-[(2*S*)-2-azaniumil-3-óxido-3-oxopropil]disulfanilpropanoato; (3*Z*)-3-butiliden-2-benzofuran-1-ona; 3-metil-*N*-(3-metilbutil)butan-1-imina; 2-(furan-2-ilmetildisulfanilmetil)furano; y combinaciones de los mismos, en donde la composición comprende de 0,01 a 0,1 % o de 0,001 % a 0,085 %, en peso de la composición, de isobutirato de vainillina, y la composición comprende además vainillil butil éter.

La presente invención también se refiere a métodos para mejorar el sabor de una composición para el cuidado bucal mediante la adición de estos agonistas de TRPA1 a una composición para el cuidado bucal.

5 El término “dentífrico”, como se utiliza en la presente memoria, incluye formulaciones en pasta, gel o líquido, salvo que se indique lo contrario. El dentífrico puede estar en una forma de fase dual, por ejemplo, como una pasta en forma de bandas, y también se puede usar como un régimen.

10 El término “dientes”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere tanto a dientes naturales como a dientes artificiales o prótesis dentales, y debe considerarse que incluye un solo diente o varios dientes.

15 El término “TRPA1”, como se usa en la presente memoria, se refiere al receptor de potencial transitorio vanilloide 1, que es un canal catiónico no selectivo dependiente del ligando expresado preferiblemente en las neuronas sensoriales de diámetro pequeño, y detecta sustancias nocivas así como otras sustancias.

20 La expresión “activador de TRPA1”, como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier componente que, a una concentración de 1 mM, proporciona un conteo de flujo de calcio de al menos 1000 conteos por encima del nivel de fondo de calcio presente en la célula según el método FLIPR como se describe en la presente memoria. El término “conteo” se define como el cambio en la fluorescencia de las estirpes celulares transfectadas debido al influjo de calcio a través de la membrana celular, que reacciona con el tinte sensible al calcio presente dentro de las células.

25 Como se usa en la presente memoria, la expresión “potenciador de TRPA1” se refiere a cualquier componente que potencia la actividad de flujo de calcio de un compuesto que activa directamente el TRPA1, pero que no activa directamente el TRPA1.

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

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

40 Estos elementos se describirán con más detalle a continuación.

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

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

55 Todas las mediciones a las que se hace referencia en la presente memoria se llevan a cabo a 25 °C (es decir, a temperatura ambiente) salvo que se indique lo contrario.

60 Como se utiliza en la presente memoria, la palabra “aproximadamente” significa +/- 10 por ciento.

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

Composición para el cuidado bucal

5 Las composiciones para el cuidado bucal se elaboran a menudo con una combinación de componentes que pueden incluir materiales portadores, tensioactivos, agentes saborizantes, colorantes, estimulantes sensoriales, sustancias activas y otros aditivos. Otras composiciones para el cuidado bucal aplicables serían productos para el cuidado de la salud personal (tales como jarabes para la tos, gotas para la tos y similares), productos farmacéuticos, dulces y alimentos (tales como goma de mascar, refrescos y similares).

Material portador

10 Las composiciones orales de la presente invención incluyen de aproximadamente 5 % a aproximadamente 80 %, en peso de la composición, de un material portador. En una realización, las composiciones contienen de aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 %, en peso de la composición, de un material portador.

15 Ejemplos de materiales que pueden actuar como un material portador incluyen agua, glicerina, sorbitol, polietilenglicoles que tienen un peso molecular inferior a aproximadamente 50.000, propilenglicol y otros alcoholes polihídricos comestibles, etanol o combinaciones de los mismos.

Componente para el cuidado bucal

20 Las composiciones orales de la presente invención comprenden de 0,001 % a 10 % en peso de la composición, de al menos un componente para el cuidado bucal seleccionado de sales de metal, agentes antimicrobianos, agentes de reducción del mal aliento, agentes blanqueantes, tensioactivos o una combinación de los mismos, en donde el componente para el cuidado bucal b comprende una sal de metal. En una realización, la composición para el
25 cuidado bucal comprende de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 7 %, de forma alternativa, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 %, en peso de la composición, de componente para el cuidado bucal.

30 Las composiciones pueden incluir además un componente para el cuidado bucal adicional, descrito a continuación como "componentes opcionales para el cuidado bucal". Dichas sustancias activas para el cuidado bucal están generalmente presentes en una cantidad de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 8 % en peso de la composición.

Sales de metal

35 Las composiciones de la presente invención pueden contener de 0,001 % a 10 %, en peso de la composición para el cuidado bucal, de un componente para el cuidado bucal seleccionado de sales de metal y combinaciones de las mismas. En otras realizaciones, las composiciones contienen de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 7 %, de forma alternativa, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, en peso de la composición, de la sal de metal.

40 Las sales de metal tienen una amplia gama de funciones, de agentes antimicrobianos a agentes de sensibilidad y/o amortiguadores. En una realización, la sal de metal comprende una sal de cinc, sal estannosa, sal potásica, sal de cobre o una combinación de las mismas.

45 En una realización, la sal de cinc se selecciona de fluoruro de cinc, cloruro de cinc, yoduro de cinc, clorofluoruro de cinc, acetato de cinc, hexafluorozirconato de cinc, sulfato de cinc, lactato de cinc, tartrato de cinc, gluconato de cinc, citrato de cinc, malato de cinc, glicinato de cinc, pirofosfato de cinc, metafosfato de cinc, oxalato de cinc, fosfato de cinc, carbonato de cinc y combinaciones de los mismos. En otra realización, la sal de cinc se selecciona de cloruro de cinc, citrato de cinc, gluconato de cinc, lactato de cinc, óxido de cinc y combinaciones de los mismos.

50 En una realización, la sal de potasio se selecciona de nitrato de potasio, citrato de potasio, oxalato potasio, bicarbonato de potasio, acetato de potasio, cloruro de potasio y combinaciones de los mismos.

55 En una realización, la sal de cobre se selecciona de fluoruro de cobre, cloruro de cobre, yoduro de cobre, clorofluoruro de cobre, acetato de cobre, hexafluorozirconato de cobre, sulfato de cobre, lactato de cobre, tartrato de cobre, gluconato de cobre, citrato de cobre, malato de cobre, glicinato de cobre, pirofosfato de cobre, metafosfato de cobre, oxalato de cobre, fosfato de cobre, carbonato de cobre y combinaciones de los mismos. En otra realización, la sal de cobre se selecciona de gluconato de cobre, acetato de cobre, glicinato de cobre y combinaciones de los mismos.

60 En otra realización, la sal estannosa se selecciona de fluoruro estannoso, cloruro estannoso, yoduro estannoso, clorofluoruro estannoso, acetato estannoso, hexafluorozirconato estannoso, sulfato estannoso, lactato estannoso, tartrato estannoso, gluconato estannoso, citrato estannoso, malato estannoso, glicinato estannoso, pirofosfato estannoso, metafosfato estannoso, oxalato estannoso, fosfato estannoso, carbonato estannoso y combinaciones de los mismos. En una realización adicional, la sal estannosa se selecciona de fluoruro estannoso, cloruro estannoso, dihidrato de cloruro estannoso, fluoruro estannoso, lactato estannoso, gluconato estannoso, sulfato estannoso y combinaciones de los mismos.

65

Los dentífricos que contienen sales estannosas, especialmente fluoruro estannoso y cloruro estannoso, se describen en la patente US-5.004.597, concedida a Majeti y col. Otras descripciones de sales estannosas se encuentran en la patente U.S-5.578.293 concedida a Prencipe y col. y en la patente U.S-5.281.410 concedida a Lukacovic y col. Además de la fuente de ion estannoso, se pueden incluir otros ingredientes necesarios para estabilizar el estannoso, como los ingredientes que se describen en Majeti y col. y Prencipe y col.

Algunos ejemplos de sales de metal que transmiten un sabor no deseado incluyen cloruro de cinc, citrato de cinc, gluconato de cobre, gluconato de cinc o combinaciones de las mismas. Los sabores no deseados asociados a estos tipos de sales de metal son sabor a suciedad, seco, a tierra, metálico, ácido, amargo y astringente. Véase, por ejemplo, un artículo de Hu, Hongzhen, y col., en *Nature Chemical Biology* (2009), 5 (3), Páginas 183-190, titulado: Zinc Activates Damage-Sensing TRPA1 Ion Channels.

En una realización, la composición para el cuidado bucal contiene de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 7 %, de forma alternativa, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, de forma alternativa, de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 3 %, en peso de la composición para el cuidado bucal, de una sal de metal seleccionada de sales estannosas y combinaciones de las mismas. En una realización, la composición para el cuidado bucal contiene de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 %, de forma alternativa, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 4 %, de forma alternativa, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3,0 %, en peso de la composición para el cuidado bucal, de una sal de metal seleccionada de sales de cinc, sales de cobre y combinaciones de las mismas.

Agentes antimicrobianos

Las composiciones de la presente invención pueden contener de aproximadamente 0,035 % o más, de forma alternativa, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,5 %, de forma alternativa, de aproximadamente 0,045 % a aproximadamente 1,0 %, de forma alternativa, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,10 %, en peso de la composición para el cuidado bucal, de un componente para el cuidado bucal seleccionado de agentes antimicrobianos.

Un ejemplo de un agente antimicrobiano útil en la presente memoria es un compuesto de amonio cuaternario. Los útiles en la presente memoria incluyen, por ejemplo, aquellos en los que uno o dos de los sustituyentes en el nitrógeno cuaternario tienen una longitud de cadena de carbono (de forma típica grupo alquilo) de aproximadamente 8 a aproximadamente 20, de forma típica de aproximadamente 10 a aproximadamente 18 átomos de carbono, mientras que los sustituyentes restantes (de forma típica grupo alquilo o bencilo) tienen un número inferior de átomos de carbono, tales como de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 átomos de carbono, de forma típica grupos metilo o etilo. Ejemplos de agentes antibacterianos de amonio cuaternario típicos son bromuro de dodecil trimetil amonio, cloruro de tetradecilpiridinio, bromuro de domifeno, cloruro de N -tetradecil-4-etil piridinio, bromuro de dodecil dimetil (2-fenoxietil) amonio, cloruro de bencil dimetilestearil amonio, cloruro de cetilpiridinio, 5-amino-1,3-bis(2-etil-hexil)-5-metil-hexahidropirimidina cuaternizada, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de metil bencetonio.

Otros compuestos incluyen bis[4-(R-amino)-1-piridinio] alcanos, según se describe en la patente US-4.206.215, concedida el 3 de junio de 1980 a Bailey. Otros compuestos de amonio cuaternario incluyen los compuestos de piridinio. Los compuestos de amonio cuaternario de piridinio incluyen cetilpiridinio y sales de haluro de tetradecilpiridinio (es decir, cloruro, bromuro, fluoruro y yoduro).

Las composiciones para el cuidado bucal de la presente invención también pueden incluir otros agentes antimicrobianos que incluyen agentes antimicrobianos no catiónicos tales como éteres difenólicos halogenados, compuestos fenólicos que incluyen fenol y sus homólogos, mono-alquil y poli-alquil halofenoles y halofenoles aromáticos, resorcinol y sus derivados, xilitol, compuestos bisfenólicos y salicilanilidas halogenadas, ésteres benzoicos y carbanilidas halogenadas. También resultan útiles las enzimas como agentes antimicrobianos que incluyen endoglicosidasa, papaína, dextranasa, mutanasa y combinaciones de las mismas. Dichos agentes se describen en las patentes US-2.946.725, concedida el 26 de julio de 1960 a Norris y col., y US-4.051.234, concedida a Gieske y col. Ejemplos de otros agentes antimicrobianos incluyen clorhexidina, triclosán, monofosfato de triclosán y aceites saborizantes, tales como timol. El triclosán y otros agentes de este tipo se describen en la patente US-5.015.466, concedida a Parran, Jr. y col., y la patente US-4.894.220, concedida a Nabi y col.

De los agentes antimicrobianos anteriores, ejemplos de algunos que transmiten un sabor no deseado incluyen, por ejemplo la clorhexidina, el triclosán, y el timol. Los sabores no deseados asociados con frecuencia a estos tipos de agentes antimicrobianos incluyen sabor amargo, a suciedad, a tierra, ácido y/o astringente.

Agentes de reducción del mal aliento

Las composiciones de la presente invención pueden contener de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 4,0 %, en peso de la composición, de un componente para el cuidado bucal seleccionado de agentes reductores del mal aliento. Estos agentes generalmente actúan para reducir el mal aliento.

Ejemplos de agentes reductores del mal aliento incluyen sales de cobre y compuestos de carbonilo tales como ácido ascórbico [3-oxo-L-gulofuranolactona]; cis-jasmona [3-metil-2-(2-pentenil-2-ciclopentenona); 2,5-dimetil-4-hidroxi-

3(2H)-furanona; 5-etil-3-hidroxi-4-metil -2(5H)-furanona; vainillina [4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído]; etil vainillina; anisaldehído [4-metoxibenzaldehído]; 3,4-metilendioxi-benzaldehído; 3,4-dimetoxibenzaldehído; 4-hidroxi-benzaldehído; 2-metoxibenzaldehído; benzaldehído; cinamaldehído [3-fenil-2-propenal]; hexilcinamaldehído; α-metilcinamaldehído; orto-metoxicinamaldehído; citral; linalol; geraniol; eugenol; o combinaciones de los mismos. Sin limitaciones teóricas, se cree que algunos agentes reductores del mal aliento actúan como “trampas” al reaccionar con el tiol o sulfuro y formar productos con menos impacto de olor. De estos agentes reductores del mal aliento, un ejemplo de uno que transmite un sabor no deseado en una composición para el cuidado bucal incluye, por ejemplo, el anisaldehído. Los sabores no deseados asociados con frecuencia a estos tipos de agentes reductores del mal aliento incluyen sabor a sustancias químicas, plástico, amargo y/o ácido.

Agentes blanqueantes

Las composiciones de la presente invención pueden contener de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 %, en peso de la composición, de un componente para el cuidado bucal seleccionado de agentes blanqueantes. Los agentes blanqueantes son generalmente agentes que blanquean los dientes.

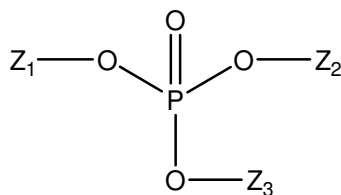
Ejemplos de agentes blanqueantes incluyen peróxidos, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos, persulfatos y combinaciones de los mismos. Los compuestos de peróxido adecuados incluyen peróxido de hidrógeno, peróxido de urea, peróxido de calcio, peróxido de sodio, peróxido de cinc o combinaciones de los mismos. Un ejemplo de un percarbonato incluye percarbonato sódico. Un ejemplo de un persulfato incluye oxonas. Las siguientes cantidades representan la cantidad de materia prima de peróxido, aunque la fuente de peróxido puede contener ingredientes distintos de la materia prima de peróxido. Por ejemplo, la fuente de peróxido podría ser una solución de una materia prima de peróxido y un material portador. De estos agentes blanqueantes, ejemplos de algunos que transmiten un sabor no deseado en una composición para el cuidado bucal incluyen, por ejemplo, el peróxido y el percarbonato. Los sabores no deseados asociados con frecuencia a estos agentes blanqueantes incluyen sabor a suciedad, a sustancias químicas y/o ácido.

Tensioactivos

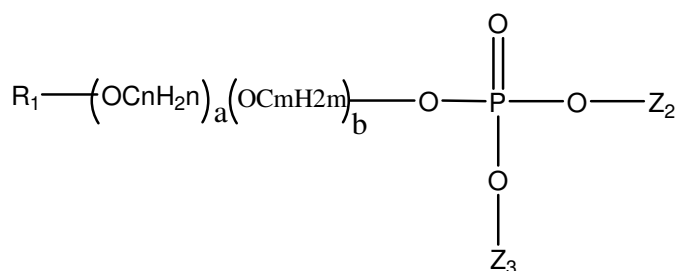
Las composiciones de la presente invención pueden contener de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 %, en peso de la composición, de un componente para el cuidado bucal seleccionado de tensioactivos. El tensioactivo puede seleccionarse de tensioactivos aniónicos, no iónicos, anfóteros, de ion híbrido, catiónicos o combinaciones de los mismos.

Los tensioactivos aniónicos útiles en la presente memoria incluyen, por ejemplo, las sales solubles en agua de alquilsulfatos que tengan de 8 a 20 átomos de carbono en el radical alquilo (p. ej., alquilsulfato sódico) y sales solubles en agua de monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos que tengan de 8 a 20 átomos de carbono. El laurilsulfato de sodio (SLS) y los sulfonatos de monoglicéridos de coco sódicos son ejemplos de tensioactivos aniónicos de este tipo. Otros tensioactivos aniónicos adecuados incluyen sarcosinatos, tales como lauroil sarcosinato de sodio, tauratos, lauril sulfoacetato de sodio, lauroil isetionato de sodio, carboxilato laurato de sodio y dodecibencenosulfonato de sodio. También es posible utilizar combinaciones de tensioactivos aniónicos. Muchos tensioactivos aniónicos adecuados están descritos por Agricola y col. en US-3.959.458. En diversas realizaciones, las presentes composiciones comprenden un tensioactivo aniónico a un nivel de aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 9 %, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 5 %, o de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 %.

Otra clase de tensioactivos aniónicos útiles en la presente memoria son los alquilsulfatos. Los agentes de organofosfato tensioactivos presentan una fuerte afinidad por la superficie del esmalte y tienen suficiente propensión a la unión superficial para desorber las proteínas de la película y permanecer fijados a las superficies del esmalte. Ejemplos adecuados de compuestos de organofosfato incluyen mono-, di- o triésteres, representados mediante la estructura general mostrada a continuación, en donde Z1, Z2 o Z3 pueden ser idénticos o diferentes, siendo al menos uno de ellos un resto orgánico, en una realización, seleccionado de un grupo alquilo o alqueno lineal o ramificado de 1 a 22 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por uno o más grupos fosfato; un grupo alquilo o alqueno, (poli)sacárido, polioliol o poliéter alcoxilado.



Otros agentes incluyen ésteres fosfato de alquilo o alqueno, representados mediante la siguiente estructura:



en donde R1 representa un grupo alquilo o alqueniilo lineal o ramificado de 6 a 22 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por uno o más grupos fosfato; n y m son, individualmente y por separado, de 2 a 4, y a y b individualmente y por separado, son de 0 a 20; Z2 y Z3 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, metal alcalino, amonio, alquilamina protonada o alquilamina protonada funcional tal como alcanolamina, o un grupo R1—(OCnH2n)a(OCmH2m)b—. Los ejemplos de agentes adecuados incluyen fosfatos de alquilo y de alquil(poli)alcoxi, tales como laurilfosfato; PPG5 cetareth- 10 fosfato; Laureth-1 fosfato; Laureth-3 fosfato; Laureth-9 fosfato; Trilaureth-4 fosfato; C12-18 PEG 9 fosfato; Dilaureth-10 fosfato de sodio. En una realización, el alquilfosfato es polimérico. Ejemplos de alquilfosfatos poliméricos incluyen los que contienen grupos alcoxi que se repiten como parte polimérica, especialmente 3 o más grupos etoxi, propoxi, isopropoxi o butoxi.

Agentes de tipo organofosfato polimérico adecuados adicionales incluyen fosfato de dextrano, fosfato de poliglucósido, fosfato de alquilpoliglucósido, fosfato de poliglicerilo, fosfato de alquil-poliglicerilo, poliéter fosfatos y fosfatos de poliol alcoxilados. Algunos ejemplos específicos son PEG-fosfato, PPG-fosfato, alquil-PPG-fosfato, PEG/PPG-fosfato, alquil-PEG/PPG-fosfato, PEG/PPG/PEG-fosfato, dipropilenglicol fosfato, PEG-glicerilfosfato, PBG (polibutilenglicol)-fosfato, PEG-ciclodextrinofosfato, PEG-fosfato de sorbitán, PEG-fosfato de alquilsorbitán, y PEG-fosfato de metilglucósido. Los fosfatos no poliméricos adecuados incluyen fosfato de alquilmonoglicérido, fosfato de alquilsorbitán, fosfato de alquilmetilglucósido, fosfatos de alquilsacarosa.

Otro tensioactivo adecuado se selecciona de tensioactivos de tipo sarcosinato, tensioactivos de tipo isetionato y tensioactivos de tipo taurato. En una realización, se usan sales de metal alcalino o de amonio de estos tensioactivos. Ejemplos de dichas sales de sodio y potasio incluyen las siguientes: lauroil sarcosinato, miristoil sarcosinato, palmitoil sarcosinato, esteroil sarcosinato y oleoil sarcosinato o combinaciones de los mismos. De estos tensioactivos aniónicos, ejemplos de algunos que transmiten un sabor no deseado en una composición para el cuidado bucal incluyen, por ejemplo, SLS, lauroilsarcosinato, y/o alcoholes o ácidos grasos asociados a tensioactivos de base natural. Los sabores no deseados asociados con frecuencia a estos tensioactivos son sabor de jabón, de sustancia química y/o artificial.

Los tensioactivos anfóteros o de ion híbrido útiles en las composiciones para el cuidado bucal incluyen derivados de amonio cuaternario alifático, fosfonio y sulfonio, en los que los radicales alifáticos pueden ser de cadena lineal o ramificada y uno de los sustituyentes alifáticos contiene de aproximadamente 8 a 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo hidrosoluble aniónico, p. ej., carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Los tensioactivos de tipo betaína adecuados se describen en la patente US-5.180.577, de Polefka y col. Las alquildimetilbetaínas típicas incluyen decilbetaína o acetato de 2-(N-decil-N, N-dimetilamonio), betaína de coco o acetato de 2-(N-coco-N, N-dimetilamonio), miristilbetaína, palmitilbetaína, laurilbetaína, cetilbetaína, cetilbetaína, estearilbetaína, etc. Las amidobetaínas vienen ilustradas por la cocoamidoetilbetaína, la cocoamidopropilbetaína (CADB) y la lauramidopropilbetaína. De estos tensioactivos, ejemplos de algunos que transmiten sabor no deseado en una composición para el cuidado bucal incluyen, por ejemplo, la cocoamidopropilbetaína y la laurilbetaína. Los sabores no deseados asociados con frecuencia a estos tipos de tensioactivos son sabor de jabón y de sustancia química. Estos tensioactivos se incluyen generalmente en una composición para el cuidado bucal en un intervalo de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 %.

Los tensioactivos catiónicos útiles en la presente invención incluyen, por ejemplo, derivados de compuestos de amonio cuaternario que tienen una cadena alquílica larga que contiene de aproximadamente 8 a 18 átomos de carbono tales como el cloruro de lauril trimetilamonio; cloruro de cetil piridinio; bromuro de cetil trimetilamonio; nitrito de coco alquiltrimetilamonio; fluoruro de cetil piridinio o combinaciones de los mismos. Fluoruros de amonio cuaternario adicionales que tienen propiedades detergentes se describen en la patente US-3.535.421 de Briner y col. De estos tensioactivos, ejemplos de algunos que transmiten un sabor no deseado en una composición para el cuidado bucal incluyen, por ejemplo, el cloruro de cetil piridinio o la clorhexidina. Los sabores no deseados asociados con frecuencia a estos tensioactivos son sabor de sustancia química y/o de antiséptico.

Los tensioactivos no iónicos que es posible utilizar en las composiciones de la presente invención incluyen, por ejemplo, compuestos producidos por la condensación de grupos óxido de alquileo (de naturaleza hidrófila) con un compuesto hidrófobo orgánico que puede ser de naturaleza alifática o alquilaromática. Ejemplos de tensioactivos no iónicos adecuados incluyen los Pluronic® que son poloxámeros, condensados de poli(óxido de etileno) de alquifenoles, productos derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto de reacción de óxido de propileno y etilendiamina, condensados de óxido de etileno de alcoholes alifáticos, óxidos de amina terciaria de

cadena larga, óxidos de fosfina terciaria de cadena larga, dialquilsulfóxidos de cadena larga y combinaciones de dichos materiales.

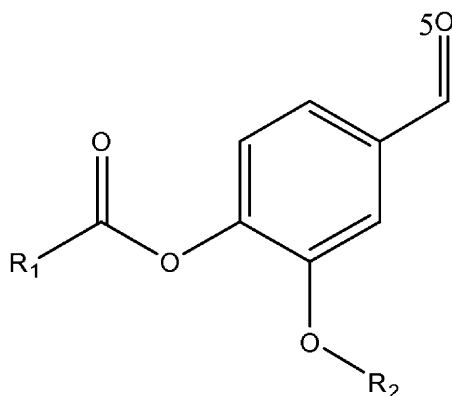
Agonista de TRPA1

5 Las composiciones orales de la presente invención comprenden de 0,0001 % a 0,1 % en peso de la composición, de un agonista de TRPA1, en donde la composición comprende de 0,01 a 0,1 % o de 0,001 % a 0,085 %, en peso de la composición, de isobutirato de vainillina y la composición comprende además vainillil butil éter. Sin quedar limitados por la teoría, los ésteres de vainillina, aunque son adecuados para mitigar el mal sabor, pueden no ser
10 estructuralmente adecuados para todas las formulaciones. En composiciones para el cuidado bucal que tienen un pH relativamente bajo (<6,0) o un pH alto (>8,0), puede producirse la hidrólisis del éster. Algunos de los derivados lineales, cuando tienen ésteres desprotegidos, pueden sufrir hidrólisis.

Ésteres de vainillina

15 La composición comprende de 0,01 a 0,1 % o de 0,001 % a 0,085 %, en peso de la composición, de isobutirato de vainillina y la composición comprende además vainillil butil éter. Sin quedar limitados por la teoría, dichos niveles son más bajos que los utilizados normalmente para conferir un sabor dulce, pero son lo suficientemente altos como para actuar como el agonista de TRPA1. Un beneficio de usar niveles más bajos de ésteres de
20 vainillina es que la molécula no interferirá en el carácter de un sabor añadido, tal como la menta o la hierbabuena.

Los ésteres de vainillina se identifican como vainillina esterificada según la siguiente estructura:



25 Donde R1 = alquilo, alqueno, alquino C1 a C22 lineal o ramificado o cíclico. R2 = hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino C1 a C6 lineal o ramificado. Los ésteres preferidos son cadenas de alquilo o alqueno C1-C6 lineales o ramificadas. Los más preferidos son los ésteres de acetato, formiato, propionato y butirato.

30 Los ejemplos de ésteres de vainillina incluyen: isobutirato de vainillina, isobutirato de etilvainillina, acetato de vainillina, formiato de vainillina, propionato de vainillina, butirato de vainillina, valerato de vainillina, caproato de vainillina, miristato de vainillina, laurato de vainillina, palmitato de vainillina, oleato de vainillina, estearato de vainillina y combinaciones de los mismos. Según la presente invención el éster de vainillina es butirato de vainillina. En una realización, la composición comprende de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente
35 0,085 %, de forma alternativa, de aproximadamente 0,002 % a aproximadamente 0,007 %, en peso de la composición del agonista de TRPA1 seleccionado de isobutirato de vainillina.

Compuestos estructuralmente similares

40 El agonista de TRPA1 que es estructuralmente similar a los ésteres de vainillina puede identificarse usando uno de dos métodos; Búsqueda de similitudes basada en huellas dactilares con luz natural; y búsqueda de similitudes basada en formas moleculares. Ambos algoritmos se implementan en el Chemistry Development Kit (Kit de Desarrollo de Química - CDK), una biblioteca de código abierto de Java.

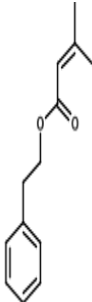

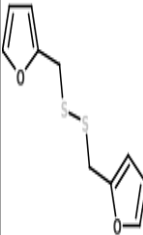
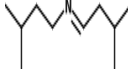
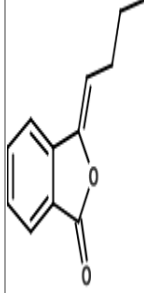
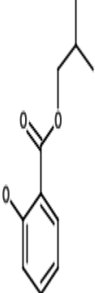

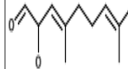
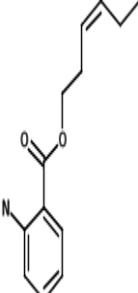
45 En la búsqueda de similitudes basada en huellas digitales, el isobutirato de vainillina y cada compuesto candidato se representan mediante una huella digital o una cadena de bits (una secuencia de dígitos 0 y 1), que se deriva de la enumeración de todas las subestructuras lineales de longitud N en cada compuesto. La similitud de un compuesto con el isobutirato de vainillina se calcula usando el coeficiente de Tanimoto, T, que se define como $T = c/(a+b+c)$, donde c es el recuento de los bits (dígito 1) en ambos compuestos; a es el recuento de bits en el isobutirato de vainillina, pero no
50 en el compuesto candidato; b es el recuento de bits en el compuesto candidato, pero no en el isobutirato de vainillina.




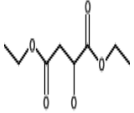
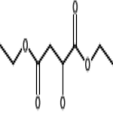
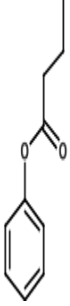
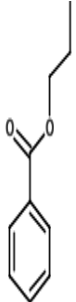

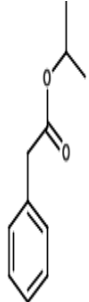



5 En la búsqueda de similitudes basada en la forma molecular, primero se calculan las distribuciones de las distancias atómicas a 4 puntos específicos para el isobutirato de vainillina y los compuestos candidatos: el centroide del compuesto, el átomo más cercano al centroide, el átomo más alejado del centroide y el átomo que está más alejado del punto anterior. Esto generará 4 conjuntos de distribuciones de la distancia. Luego, se representa cada compuesto por un vector de 12 descriptores de forma derivados de los tres primeros momentos de cada distribución de la distancia. La similitud entre el isobutirato de vainillina y un compuesto candidato se evalúa usando la inversa de una métrica de tipo Manhattan normalizada.

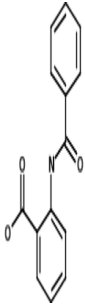
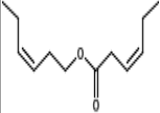
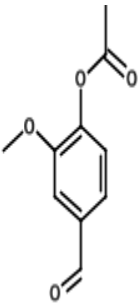
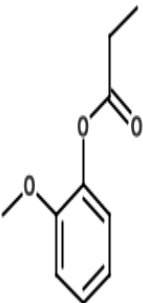
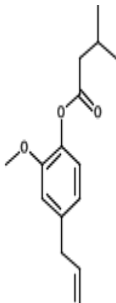

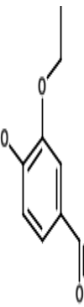
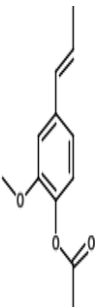
10

Los compuestos estructuralmente similares incluyen los que se muestran a continuación en la Tabla I:

Tabla I - Compuestos estructuralmente similares

	<p>IUPAC: 3-metilbut-2-enoato de fenil etilo Fórmula molecular: C₁₃H₁₆O₂ Peso molecular: 204,26494 XLogP3: nulo TPSA: 26,3 Donante unido a H: 0 Aceptor unido a H: 2 CAS: 42078-65-9 FEMA: 2869</p>		<p>IUPAC: (2-metilfenil) 2-hidroxibenzoato Fórmula molecular: C₁₄H₁₂O₃ Peso molecular: 228,24328 XLogP3: nulo TPSA: 46,5 Donante unido a H: 1 Aceptor unido a H: 3 CAS: 617-01-6 FEMA: 3734</p>		<p>IUPAC: 2-(furan-2-ilmetil)disulfanilmetil) furano Fórmula molecular: C₁₀H₁₀O₂S₂ Peso molecular: 226,3152 XLogP3: 2,1 TPSA: 26,3 Donante unido a H: 0 Aceptor unido a H: 2 CAS: 4437-20-1 FEMA: 3146</p>
	<p>IUPAC: 3-metil-N-(3-metilbutil)butan-1-imina Fórmula molecular: C₁₀H₂₁N Peso molecular: 155,28044 XLogP3: 2,8 TPSA: 12,4 Donante unido a H: 0 Aceptor unido a H: 1 CAS: 35448-31-8 FEMA: 3990</p>		<p>IUPAC: (3Z)-3-butilidien-2-benzofuran-1-ona Fórmula molecular: C₁₂H₁₂O₂ Peso molecular: 188,22248 XLogP3: 3,2 TPSA: 26,3 Donante unido a H: 0 Aceptor unido a H: 2 CAS: 551-08-6 FEMA: 3333 CAS natural: 551-08-6</p>		<p>IUPAC: 2-hidroxibenzoato de 2-metilpropilo Fórmula molecular: C₁₁H₁₄O₃ Peso molecular: 194,22706 XLogP3: nulo TPSA: 46,5 Donante unido a H: 1 Aceptor unido a H: 3 CAS: 87-19-4 FEMA: 2213 CAS natural: 87-19-4</p>
	<p>IUPAC: (2R)-2-azaniumil-3-[(2S)-2-azaniumil-3-óxido-3-oxopropil]disulfanilpropanoate Fórmula molecular: C₆H₁₂N₂O₄S₂ Peso molecular: 240,30048 XLogP3: -5 TPSA: 136 Donante unido a H: 2 Aceptor unido a H: 4 CAS: 923-32-0</p>		<p>IUPAC: (3E)-2-hidroxi-4,8-dimetilnona-3,7-dienal Fórmula molecular: C₁₁H₁₈O₂ Peso molecular: 182,25942 XLogP3: 2,6 TPSA: 37,3 Donante unido a H: 1 Aceptor unido a H: 2 CAS: 2142-94-1 FEMA: 2776</p>		<p>IUPAC: [(Z)-hex-3-enil]2-aminobenzoato Fórmula molecular: C₁₃H₁₇N₂O₂ Peso molecular: 219,27958 XLogP3: nulo TPSA: 52,3 Donante unido a H: 1 Aceptor unido a H: 3 CAS: 65405-76-7 FEMA: 3925</p>

	<p>IUPAC: 2-(3-metilbutoxi)etilbenceno Fórmula molecular: C₁₃H₂₀O Peso molecular: 192,2973 XLogP3: 3,7 TPSA: 9,2 Donante unido a H: 0 Aceptor unido a H: 1 CAS: 54173-86-3, 56011-02-0 FEMA: 4635</p>		<p>IUPAC: 4-metoxibenzoato de etilo Fórmula molecular: C₁₀H₁₂O₃ Peso molecular: 180,20048 XLogP3: nulo TPSA: 35,5 Donante unido a H: 0 Aceptor unido a H: 3 CAS: 94-30-4 FEMA: 2420</p>		<p>IUPAC: 2-(furan-2-ilmetoximetil)furano Fórmula molecular: C₁₀H₁₀O₃ Peso molecular: 178,1846 XLogP3: 1,3 TPSA: 35,5 Donante unido a H: 0 Aceptor unido a H: 3 CAS: 4437-22-3 FEMA: 3337</p>
	<p>IUPAC: (2S)-2-hidroxiбутанодіоато де діетіло Fórmula molecular: C₈H₁₄O₅ Peso molecular: 190,19376 XLogP3: 0,1 TPSA: 72,8 Donante unido a H: 1 Aceptor unido a H: 5 CAS: 626-11-9, 691-84-9 FEMA: 2374 CAS natural: 691-84-9</p>		<p>IUPAC: 2-hidroxiбутанодіоато де діетіло Fórmula molecular: C₈H₁₄O₅ Peso molecular: 190,19376 XLogP3: 0,1 TPSA: 72,8 Donante unido a H: 1 Aceptor unido a H: 5 CAS: 121401-63-6, 626-11-9, 7554-12-3 FEMA: 2374</p>		<p>IUPAC: butanoato de fenilo Fórmula molecular: C₁₀H₁₂O₂ Peso molecular: 164,20108 XLogP3: nulo TPSA: 26,3 Donante unido a H: 0 Aceptor unido a H: 2 CAS: 4346-18-3 FEMA: 4621</p>
	<p>IUPAC: benzoato de propilo Fórmula molecular: C₁₀H₁₂O₂ Peso molecular: 164,20108 XLogP3: nulo TPSA: 26,3 Donante unido a H: 0 Aceptor unido a H: 2 CAS: 2315-68-6 FEMA: 2931</p>		<p>IUPAC: 2-hidroxiбензоато де феніло Fórmula molecular: C₁₃H₁₀O₃ Peso molecular: 214,2167 XLogP3: nulo TPSA: 46,5 Donante unido a H: 1 Aceptor unido a H: 3 CAS: 118-55-8 FEMA: 3960 CAS natural: 118-55-8</p>		<p>IUPAC: 2-fenilacetato de propan-2-ilo Fórmula molecular: C₁₁H₁₄O₂ Peso molecular: 178,22766 XLogP3: nulo TPSA: 26,3 Donante unido a H: 0 Aceptor unido a H: 2 CAS: 4861-85-2 FEMA: 2956</p>
	<p>IUPAC: (2R)-2-azaniumil-3-[(2R)-2-azaniumil-3-óxido-3-oxopropil]disulfanilpropionato Fórmula molecular: C₆H₁₂N₂O₄S₂ Peso molecular: 240,30048 XLogP3: -5 TPSA: 136 Donante unido a H: 2 Aceptor unido a H: 4 CAS: 56-89-3 CAS natural: 56-89-3</p>		<p>IUPAC: 2-(furan-2-ilmetilsulfanil)-3-metilpirazina Fórmula molecular: C₁₀H₁₀N₂O₂ Peso molecular: 206,2642 XLogP3: 1,6 TPSA: 38,9 Donante unido a H: 0 Aceptor unido a H: 3 CAS: 102129-35-1, 59035-98-2, 59303-07-0</p>		<p>IUPAC: fenilmetoximetilbenceno Fórmula molecular: C₁₄H₁₄O Peso molecular: 198,26036 XLogP3: nulo TPSA: 9,2 Donante unido a H: 0 Aceptor unido a H: 1 CAS: 103-50-4 FEMA: 2371</p>

	<p>IUPAC: 2-benzamidobenzoato Fórmula molecular: C₁₄H₁₀NO₃ Peso molecular: 240,2341 XLogP3: nulo TPSA: 69,2 Donante unido a H: 1 Aceptor unido a H: 3 CAS: 579-93-1 FEMA: 4078 CAS natural: 579-93-1</p>		<p>IUPAC: [(Z)-hex-3-enil](Z)-hex-3-enoato Fórmula molecular: C₁₂H₂₀O₂ Peso molecular: 196,286 XLogP3: 3,3 TPSA: 26,3 Donante unido a H: 0 Aceptor unido a H: 2 CAS: 61444-38-0 FEMA: 3689</p>		
	<p>IUPAC: acetato de (4-formil-2-metoxifenilo) Fórmula molecular: C₁₀H₁₀O₄ Peso molecular: 194,184 XLogP3: nulo TPSA: 52,6 Donante unido a H: 0 Aceptor unido a H: 4 CAS: 881-68-5, 4736-37-2 FEMA: 3108 CAS natural: 881-68-5</p>		<p>IUPAC: (2-metoxifenil) propanoato Fórmula molecular: C₁₀H₁₂O₃ Peso molecular: 180,20048 XLogP3: nulo TPSA: 35,5 Donante unido a H: 0 Aceptor unido a H: 3 CAS: 7598-60-9 FEMA: 4609</p>		<p>IUPAC: (2-metoxi-4-prop-2-enilfenil) 3-metilbutanoato Fórmula molecular: C₁₅H₂₀O₃ Peso molecular: 248,3175 XLogP3: nulo TPSA: 35,5 Donante unido a H: 0 Aceptor unido a H: 3 CAS: 61114-24-7 FEMA: 4118 CAS natural: 61114-24-7</p>
	<p>IUPAC: (4-metilfenil)-2-metilpropanoato Fórmula molecular: C₁₁H₁₄O₂ Peso molecular: 178,22766 XLogP3: nulo TPSA: 26,3 Donante unido a H: 0 Aceptor unido a H: 2 CAS: 103-93-5 FEMA: 3075</p>		<p>IUPAC: 3-etoxi-4-hidroxibenzaldehído Fórmula molecular: C₉H₁₀O₃ Peso molecular: 166,1739 XLogP3: nulo TPSA: 46,5 Donante unido a H: 1 Aceptor unido a H: 3 CAS: 121-32-4 FEMA: 2464 CAS natural: 121-32-4</p>		<p>IUPAC: acetato de [2-metoxi-4-[(E)-prop-1-enil]fenil] Fórmula molecular: C₁₂H₁₄O₃ Peso molecular: 206,23776 XLogP3: nulo TPSA: 35,5 Donante unido a H: 0 Aceptor unido a H: 3 CAS: 93-29-8 FEMA: 2470</p>

Potenciador del TRPA1

- 5 Las composiciones de la presente invención pueden comprender además de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 3,0 %, de forma alternativa, de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 1,0 %, en peso de la composición, de un potenciador del TRPA1 seleccionado de delta-damascona, *cis*-3-hexenil *cis*-3-hexenoato, dimetilacetal de benzaldehído, acetato de carvilo, butirato de metilbencilo, *trans*-2-nonen-1-ol, beta-ionol, geraniol, butirato de anisilo, isoeugenol de etilo, alfa-ionona, salicilato de fenetilo, tetrahidrofurano de 2-fenilpropilo, dihidro-*alfa*-ionona, timilmetiléter, hexanoato de *cis*-3-hexenilo, 2,6,6-trimetil-1-ciclohexeno-1-acetaldehído, salicilato de etilo, 2,4-decadienoato de propilo, propionato de carvilo, dihidroeuogenol y combinaciones de los mismos.

Componentes para el cuidado bucal opcionales

- 15 Las composiciones de la presente invención también pueden contener de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 8 % o, de forma alternativa, de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 5 %, en peso de la composición, de un componente para el cuidado bucal opcional. Los componentes para el cuidado bucal opcionales incluyen agentes saborizantes, agentes antisarro, colorantes, estimulantes sensoriales, edulcorantes, materiales de pulido abrasivos, agentes anticaries y combinaciones de los mismos.

Agentes saborizantes

Otro componente que puede formar parte de una composición para el cuidado bucal incluye agentes saborizantes. Los agentes saborizantes están generalmente presentes en una cantidad de aproximadamente

0,4 % a aproximadamente 3 % en peso de la composición para el cuidado bucal. Ejemplos de algunos agentes saborizantes y componentes de agente saborizante usados en composiciones para el cuidado bucal son aceites de menta, gaulteria, aceite de clavo de olor, casia, salvia, aceite de perejil, mejorana, limón, naranja, propenilo gaaetol, heliotropina, 4-cis-heptenal, diacetilo, acetato de fenilo metil-p-tertilo, metil salicilato, etil salicilato, acetato de 1-mentilo, oxanona, α -irisona, metil cinamato, etil cinamato, butil cinamato, butirato de etilo, acetato de etilo, antranilato de metilo, acetato de iso-amilo, butirato de iso-amilo, caproato de alilo, eugenol, eucaliptol, timol, alcohol cinámico, octanol, octanal, decanol, decanal, alcohol feniletilico, alcohol bencilico, α -terpineol, linalol, limoneno, citral, neral, geranial, geraniol nerol, maltol, etil maltol, anetol, dihidroanetol, carvona, mentona, β -damascenona, ionona, γ -decalactona, γ -nonalactona, γ -undecalactona o combinaciones de los mismos. Generalmente son ingredientes saborizantes adecuados las sustancias químicas con características estructurales y grupos funcionales que tienen menor tendencia a intervenir en reacciones redox. Estos contienen derivados de sustancias químicas saborizantes que están saturadas o contienen anillos aromáticos estables o grupos éster. De estos agentes saborizantes, ejemplos de algunos que transmiten un sabor no deseado incluyen, por ejemplo, el citral, el geranial, el eucaliptol y el eugenol. Los sabores no deseados asociados con frecuencia a estos tipos de agentes saborizantes son la acidez, sabor de sustancia química, sabor amargo, sabor penetrante y/o astringente.

Agentes antisarro

Otro componente que puede formar parte de una composición para el cuidado bucal incluye agentes antisarro. Un ejemplo de un agente antisarro es una sal de pirofosfato como fuente de ion pirofosfato. Las sales de pirofosfato útiles en las presentes composiciones incluyen, por ejemplo, las sales de mono-, di- y tetrametal alcalino pirofosfato y combinaciones de las mismas. Otras especies son pirofosfato disódico dihidrogenado ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$), pirofosfato de ácido sódico, pirofosfato tetrasódico ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$) y pirofosfato tetrapotásico ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$) en sus formas no hidratadas e hidratadas. En las composiciones de la presente invención, la sal de pirofosfato puede estar presente en una de tres formas: predominantemente disuelta, predominantemente no disuelta, o una combinación de pirofosfato disuelto y no disuelto. La cantidad de sal de pirofosfato útil para elaborar estas composiciones es cualquier cantidad eficaz para controlar el sarro. En diversas realizaciones, la cantidad de sal de pirofosfato es de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 15 %, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 %, o de aproximadamente 3 % a aproximadamente 8 %, en peso de la composición para el cuidado bucal.

Colorantes

Otro componente que puede formar parte de una composición para el cuidado bucal incluye colorantes.

Los colorantes están generalmente presentes en una cantidad de 0,001 % a 0,5 % en peso de la composición para el cuidado bucal. Ejemplos de algunos colorantes usados en composiciones para el cuidado bucal incluyen D&C Yellow n° 10, FD&C Blue n° 1, FD&C Red n° 40, D&C Red n° 33 y combinaciones de los mismos. En una realización, la composición comprende de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 0,1 %, de forma alternativa, de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,01 %, en peso de la composición para el cuidado bucal, de un colorante. De estos colorantes, un ejemplo de un colorante que transmite un sabor no deseado incluye, por ejemplo, D&C Red n° 33. Los sabores no deseados asociados con frecuencia a este colorante son sabores metálicos, picantes y/o de sustancias químicas.

Estimulantes sensoriales

Otro componente que puede formar parte de una composición para el cuidado bucal es un estimulante sensorial. Las moléculas estimulantes sensoriales, tales como agentes refrescantes, de calentamiento y de sensación de hormigueo, son útiles para transmitir señales al consumidor. Los estimulantes sensoriales están generalmente presentes en una cantidad de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,8 % en peso de la composición para el cuidado bucal. El compuesto de estimulante sensorial más conocido es el mentol, especialmente el 1-mentol, que se encuentra de forma natural en el aceite de menta. Otros isómeros de mentol (neomentol, isomentol y neoisomentol) tienen un olor y un sabor algo similares, pero no idénticos, es decir, tienen notas desagradables descritas como terrosas, alcanfor, a humedad, etc. La mayor diferencia entre los isómeros está en su potencia refrescante. El l-mentol proporciona la mayor capacidad refrescante, es decir, tiene el umbral de frescor más bajo, de aproximadamente 800 ppb, es decir, el nivel de concentración para el que se puede reconocer claramente el efecto refrescante. En este nivel, no hay ningún efecto de enfriamiento para los otros isómeros.

Se ha descrito un elevado número de compuestos refrescantes de origen natural o sintético. El compuesto más conocido es el mentol, particularmente el l-mentol, que se encuentra de forma natural en el aceite de hierbabuena, específicamente de *Mentha arvensis* L y *Mentha viridis* L. De los isómeros del mentol, el l-isómero es el que aparece más ampliamente en la naturaleza y es, típicamente, el que se conoce con el nombre de mentol que tiene propiedades refrescantes. El l-mentol tiene el olor característico de la menta piperita, tiene un sabor fresco y puro, y ejerce una sensación refrescante cuando se aplica sobre las superficies de la piel y la mucosa. Otros isómeros del mentol (neomentol, isomentol y neoisomentol) tienen un olor y sabor algo similar, pero no idéntico, es decir, algunos tienen notas desagradables descritas como terrosas, alcanforadas y rancias. La diferencia más grande entre los isómeros se encuentra en su potencia de enfriamiento. El l-mentol proporciona la mayor capacidad refrescante, es decir, tiene el umbral de frescor más bajo, de aproximadamente 800 ppb, es decir, la concentración para la que se puede reconocer

claramente el efecto refrescante. En este nivel, no hay ningún efecto de enfriamiento para los otros isómeros. Por ejemplo, se informa que d-neomentol tiene un umbral de enfriamiento de, aproximadamente, 25.000 ppb y l-neomentol, de, aproximadamente, 3000 ppb. [R. Emberger y R. Hopp, "Synthesis and Sensory Characterization of Menthol Enantiomers and Their Derivatives for the Use in Nature Identical Peppermint Oils", Specialty Chemicals (1987), 7(3), 193-201]. Este estudio demostró las excelentes propiedades sensoriales del l-mentol en términos de sensación refrescante y fresca y la influencia de la estereoquímica en la actividad de estas moléculas.

Entre los refrescantes sintéticos, muchos se derivan de o están relacionados estructuralmente con el mentol, es decir, contienen la entidad ciclohexano, y se derivan con grupos funcionales que incluyen carboxamida, quetal, éster, éter y alcohol. Los ejemplos incluyen compuestos de p-mentanocarboxamida tales como N-etil-p-mentano-3-carboxamida, conocida comercialmente como "WS-3", y otros de la serie tales como WS-5 (N-etoxicarbonilmetil-p-mentano-3-carboxamida), WS-12 [N-(4-metoxifenil)-p-mentano-3-carboxamida] y WS-14 (N-terc-butil-p-mentano-3-carboxamida). Ejemplos de ésteres de mentano carboxi incluyen WS-4 y WS-30. Un ejemplo de un refrigerante sintético de carboxamida que no se relaciona estructuralmente con el mentol es N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, conocida como WS-23. Ejemplos adicionales de refrescantes sintéticos incluyen derivados de alcohol, tales como 3-(l-mentoxi)-propano-1,2-diol, conocido como TK-10, isopulegol (con el nombre comercial Coolact P) y p-mentano-3,8-diol (con el nombre comercial Coolact 38D), todos ellos distribuidos por Takasago; acetal de mentona glicerol conocido como MGA; ésteres de mentilo, tales como acetato de mentilo, acetoacetato de mentilo, lactato de mentilo, conocido como Frescolat®, suministrado por Haarmann y Reimer, y succinato de monomentilo, con el nombre comercial de Physcool de V. Mane. TK-10 se describe en US-4.459.425, concedida a Amano y col. Otros derivados alcohólicos y etéricos del mentol se describen, p. ej., en la patente GB-1.315.626 y en las patentes US-4.029.759; US-5.608.119; y US-6.956.139. El WS-3 y otros agentes refrescantes de carboxamida se describen, por ejemplo, en las patentes US-4.136.163; US-4.150.052; US-4.153.679; US-4.157.384; US-4.178.459 y US-4.230.688. En la solicitud WO 2005/049553A1 se describen p-mentanocarboxamidas N-sustituídas incluidas N-(4-cianometilfenil)-p-mentanocarboxamida, N-(4-sulfamoiifenil)-p-mentanocarboxamida, N-(4-cianofenil)-p-mentanocarboxamida, N-(4-acetilfenil)-p-mentanocarboxamida, N-(4-hidroximetilfenil)-p-mentanocarboxamida y N-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-p-mentanocarboxamida. Otras p-mentano carboxamidas N-sustituídas incluyen derivados de aminoácidos, tales como los descritos en la patente WO 2006/103401 y en las patentes US-4.136.163; 4.178.459 y US-7.189.760, tales como N-((5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexil)carbonil)glicina etil éster y N-((5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexil)carbonil)alanina etil éster. Los ésteres de mentilo que incluyen los de aminoácidos tales como glicina y alanina se describen, p. ej., en la patente EP-310.299 y en las patentes US-3.111.127; US-3.917.613; US-3.991.178; US-5.703.123; US-5.725.865; US-5.843.466; US-6.365.215; US-6.451.844; y US-6.884.903. Los derivados de cetal se describen, p. ej., en las patentes US-5.266.592; US-5.977.166 y US-5.451.404. Los agentes adicionales que no se relacionan estructuralmente con el mentol pero se sabe que tienen un efecto refrescante psicológico similar incluyen derivados de alfa-ceto-enamina descritos en la patente US-6.592.884 que incluye 3-metil-2-(1-pirrolidinil)-2-ciclopenten-1-ona (3-MPC), 5-metil-2-(1-pirrolidinil)-2-ciclopenten-1-ona (5-MPC) y 2,5-dimetil-4-(1-pirrolidinil)-3(2H)-furanona (DMPF); icilina (también conocida como AG-3-5, nombre químico 1-[2-hidroxifenil]-4-[2-nitrofenil]-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-2-ona), descrita en Wei y col., J. Pharm. Pharmacol. (1983), 35:110-112. Las revisiones de la actividad refrescante del mentol y los agentes refrescantes sintéticos incluyen H. R. Watson y col. J. Soc. Cosmet. Chem. (1978), 29, 185-200 y R. Eccles, J. Pharm. Pharmacol., (1994), 46, 618-630.

Los agentes adicionales que no están relacionados estructuralmente con el mentol pero se ha notificado que tienen un efecto refrescante fisiológico similar incluyen los derivados de alfa-ceto descritos en US-6.592.884 incluidos 3-metil-2-(1-pirrolidinil)-2-ciclopenten-1-ona (3-MPC), 5-metil-2-(1-pirrolidinil)-2-ciclopenten-1-ona (5-MPC), y 2,5-dimetil-4-(1-pirrolidinil)-3(2H)-furanona (DMPF); icilina (también conocida como AG-3-5, nombre químico 1-[2-hidroxifenil]-4-[2-nitrofenil]-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-2-ona), descrita en Wei y col., J. Pharm. Pharmacol. (1983), 35:110-112. De estos estimulantes sensoriales refrescantes, ejemplos de algunos que transmiten un sabor no deseado incluyen, por ejemplo, el mentol y la mentona. Los sabores no deseados asociados con frecuencia a estos estimulantes sensoriales refrescantes incluyen, sensación de ardor, sabor a sustancia química y/o a medicina.

Algunos ejemplos de estimulantes sensoriales de calentamiento incluyen etanol; pimentón; ésteres de nicotinato, tales como nicotinato de bencilo; alcoholes polihidroxilados; pimentón en polvo; una tintura de pimentón; extracto de pimentón; capsaicina; homocapsaicina; homodihidrocapsaicina; nonanoil vainillil amida; vainillil éter de ácido nonanoico; derivados de alquiléter de alcohol de vainillil, tales como vainillil etil éter, vainillil butil éter, vainillil pentil éter y vainillil hexil éter; alquiléteres de alcohol de isovanillil; alquiléteres de alcohol de etilvanillil; derivados de alcohol de veratril; derivados de alcohol bencílico sustituido; alquiléteres de alcohol bencílico sustituido; vainillina propilenglicol acetal; etilvainillina propilenglicol acetal; extracto de jengibre; aceite de jengibre; gingerol; zingerona; o combinaciones de las mismos. Los estimulantes sensoriales de sensación de calor generalmente se incluyen en una composición para el cuidado bucal a un nivel de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 2 %, en peso de la composición.

Las composiciones de la presente invención comprenden vainillil butil éter. En una realización, una composición comprende isobutirato de vainillina en una cantidad de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 0,02 %, en peso de la composición, y vainillil butil éter en una cantidad de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 0,02 %, en peso de la composición. En una realización, el isobutirato de vainillina y el vainillil butil éter están en la composición en una relación de aproximadamente 1:1.

Los ejemplos de algunos estimulantes sensoriales de sensación de hormigueo incluyen, oleorresina de jambú, *Zanthoxylum peperitum*, saanshool-I, saanshool II, sanshoamida, piperina, piperidina, eugenol, espilantol, 4-(1-metoximetil)-2-fenil-1,3-dioxolano, o combinaciones de los mismos. Los estimulantes sensoriales de sensación de hormigueo se incluyen generalmente en una composición para el cuidado bucal a un nivel de aproximadamente 0,0005 % a aproximadamente 1 %, en peso de la composición. De estos estimulantes sensoriales de sensación de hormigueo, ejemplos de algunos que transmiten un sabor no deseado en una composición para el cuidado bucal incluyen, por ejemplo el jambú, el saanshool y/o el eugenol. El sabor o sabores no deseados asociados con frecuencia a estos estimulantes sensoriales de sensación de hormigueo incluyen sabor a pimienta, amargo y/o metálico.

Edulcorantes

Otro componente que puede formar parte de una composición para el cuidado bucal incluye edulcorantes. Ejemplos de edulcorantes útiles en la presente memoria incluyen aquellos seleccionados de sacarina, cloro-sacarosa (sucralosa), glicósidos de esteviol, rebaudiósido A, rebaudiósido B, rebaudiósido C, rebaudiósido D, rebaudiósido E, rebaudiósido F, dulcósido A, dulcósido B, rubeósido, estevia, esteviósido, acesulfamo K, xilitol, neohesperidina DC, alitamo, aspartamo, neotamo, alitamo, taumatina, ciclamato, glicirricina, mogrósido IV, mogrósido V, edulcorante Luo Han Guo, siamenósido, monatina y sus sales (monatina SS, RR, RS, SR), curculina, monelina, mabinlina, brazeína, hemandulcina, filodulcina, glicirricina, floridzina, trilobatin, baiyanósido, osladina, polipodósido A, pterocariósido A, pterocariósido B, mukuroziósido, flomisosida I, periandrina I, abrusósido A, ciclocariósido I, N-[3-(3 hidroxí-4-metoxifenil)propil]-L- α -aspartil]-L-fenilalanina 1-metil éster, N-[N-[3-(3-hidroxí-4-metoxifenil)-3 metilbutil]-L- α -aspartil]-L-fenilalanina 1-metil éster, N-[N-[3-(3-metoxi-4-hidroxifenil)propil]-L- α -aspartil]-L-fenilalanina 1-metil éster, sales de los mismos, y combinaciones de los mismos.

REBIANA es un glucósido de esteviol de Cargill, que es un extracto de las hojas de la planta *Stevia rebaudiana* (en lo sucesivo, "REBIANA"). Se trata de un glucósido diterpénico cristalino, aproximadamente 300 veces más dulce que la sacarosa. Los ejemplos de estevioglicósidos adecuados que pueden combinarse incluyen rebaudiósido A, rebaudiósido B, rebaudiósido C, rebaudiósido D, rebaudiósido E, rebaudiósido F, dulcósido A, dulcósido B, rubusosido, esteviósido o esteviolbiósido. Según realizaciones particularmente deseables de la presente invención, la combinación de edulcorantes de alta potencia comprende rebaudiósido A en combinación con rebaudiósido B, rebaudiósido C, rebaudiósido F, rebaudiósido F, esteviósido, esteviolbiósido, dulcósido A. Los edulcorantes se incluyen generalmente en una composición para el cuidado bucal a un nivel de aproximadamente 0,0005 % a aproximadamente 2 %.

En una realización, el edulcorante se selecciona de REBIANA, NHDC, acesulfamo K y combinaciones de los mismos. Además, es posible añadir un agente saborizante, tal como glucono- δ -lactona, a la composición edulcorante.

Materiales de pulido abrasivo

Las composiciones de la presente invención pueden comprender de aproximadamente 6 % a aproximadamente 70 %, de forma alternativa, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 %, en peso de la composición, de un material de pulido abrasivo.

En las composiciones orales también se puede incluir un material de pulido abrasivo. El material de pulido abrasivo cuyo uso se contempla en las composiciones de la presente invención puede ser cualquier material que no desgaste excesivamente la dentina. Los materiales de pulido abrasivo típicos incluyen sílice que incluyen geles y precipitados; alúminas; fosfatos que incluyen ortofosfatos, polimetafosfatos, y pirofosfatos; y mezclas de los mismos. Los ejemplos específicos incluyen ortofosfato dicálcico dihidratado, pirofosfato cálcico, fosfato tricálcico, polimetafosfato cálcico, polimetafosfato sódico insoluble, sílice de cascarilla de arroz, alúmina hidratada, beta pirofosfato cálcico, carbonato cálcico, y materiales abrasivos resinosos tales como productos en forma de partículas obtenidos de la condensación de urea y formaldehído y otros tales como los descritos por Cooley y col. en US-3.070.510, concedida el 25 de diciembre de 1962. También se pueden usar mezclas de abrasivos. Si la composición oral o fase particular comprende un polifosfato que tiene una longitud de cadena promedio de aproximadamente 4 o más, los abrasivos que contienen calcio y alúmina son abrasivos no preferidos. El abrasivo más preferido es sílice.

Se prefieren los abrasivos dentales de sílice de diferentes tipos debido a sus ventajas únicas de excepcional capacidad de limpieza y pulido dental sin desgastar excesivamente el esmalte dental o la dentina. Los materiales de pulido abrasivo de tipo sílice de la presente memoria, así como otros abrasivos, generalmente tienen un tamaño medio de partícula en el intervalo de aproximadamente 0,1 micrómetros a aproximadamente 30 micrómetros, y preferiblemente de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 15 micrómetros. El abrasivo puede ser sílice precipitada o geles de sílice, tales como los xerogeles de sílice descritos en Pader y col., patente US-3.538.230, concedida el 2 de marzo de 1970, y en DiGiulio, patente US-3.862.307, concedida el 21 de enero de 1975. Son preferidos los serogeles de sílice comercializados con el nombre comercial "Syloid" por W.R. Grace & Company, Davison Chemical Division. También preferidos son los materiales de sílice precipitada tales como los comercializados por J. M. Huber Corporation bajo el nombre comercial "Zeodent", especialmente la sílice con la denominación "Zeodent 119". Los tipos de abrasivos dentales de tipo sílice útiles en las pastas de dientes de la presente invención se describen más detalladamente en la patente US-4.340.583, concedida el 29 de julio de 1982. También se describen productos abrasivos de sílice en las patentes concedidas a Rice US-5.589.160; 5.603.920; US-5.651.958; US-5.658.553; y US-5.716.601.

Agentes Anticaries

Otro componente que puede formar parte de una composición para el cuidado bucal incluye agentes anticaries. Los agentes anticaries generalmente se usan en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 3,0 %, en peso de la composición. Es habitual tener un compuesto de fluoruro presente en dentífricos y en otras composiciones bucales en una cantidad suficiente para obtener una concentración de ion fluoruro en la composición de aproximadamente 0,0025 % a aproximadamente 5,0 % en peso a efectos de obtener una eficacia contra las caries. En una realización, la concentración de fluoruro es de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 2,0 % en peso. En las presentes composiciones y métodos es posible utilizar una amplia variedad de materiales que producen ion fluoruro como fuentes de fluoruro soluble. Ejemplos de materiales que producen ion fluoruro adecuados se encuentran en las patentes US-3.535.421, concedida a Briner y col., y US-3.678.154, concedida a Widder y col. Fuentes de ion fluoruro representativas incluyen: fluoruro estannoso, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de amina, monofluorofosfato sódico, fluoruro de indio, fluoruros de amina, tales como Olaflur, y muchas otras. En una realización, el agente anticaries comprende fluoruro estannoso en una cantidad de aproximadamente 0,454 %. En otra realización, el agente anticaries comprende fluoruro de sodio en una cantidad de aproximadamente 0,243 %.

Método para mejorar el sabor de la composición para el cuidado bucal

La presente invención también se refiere al uso de un agonista de TRPA1 en una composición oral, en donde el agonista de TRPA1 es isobutirato de vainillina y la composición comprende además vainillil butil éter.

Suministro de una composición oral

Dicho uso incluye la etapa de proporcionar una composición para el cuidado bucal que comprenda un componente para el cuidado bucal seleccionado de sales de metal o una combinación de las mismas. Sin quedar limitados por teoría alguna, se sabe que dichos componentes para el cuidado bucal producen sabores desagradables en las composiciones para el cuidado bucal. Estos sabores desagradables pueden incluir malos sabores metálicos; a jabón; terrosos; antibacterianos; y salados. Las composiciones para el cuidado bucal y los componentes opcionales de estas se describen con más detalle anteriormente.

Adición del agonista de TRPA1 a la composición oral

Dichos métodos incluyen, además, la etapa de añadir a la composición para el cuidado bucal el agonista de TRPA1. En una realización, el método comprende proporcionar una composición para el cuidado bucal que comprenda una sal de cinc, sal estannosa, una sal de potasio, sal de cobre o una combinación de las mismas; y añadir a la composición para el cuidado bucal de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,085 % de isobutirato de vainillina, en peso de la composición para el cuidado bucal.

EjemplosEjemplo ICribado y selección de agonistas de TRPA1

Con el fin de seleccionar los agonistas de TRPA1 que serían preferidos para reducir los componentes químicos de mal sabor encontrados en las composiciones para el cuidado bucal, se utilizó la actividad del receptor de flujo de calcio en el TRPA1 como criterio para la selección de las sustancias activas. Con isotiocianato de alilo como control positivo de TRPA1, se cribaron las moléculas que activaban directamente el receptor de TRPA1 en dimethylsulfoxide (sulfóxido de dimetilo - DMSO). Las moléculas puras de cada material se disolvieron en DMSO a una concentración de 100 micromolar y, después, se añadieron a una estirpe celular HEK que contenía el receptor TRPA1. Si son agonistas de TRPA1, provocarán un flujo de calcio en la célula que emite fluorescencia y que se puede medir después usando una máquina FLIPR. Los resultados de esta medición se calculan como conteos de calcio, que luego se convierten en las cifras que se muestran en la Tabla II como un porcentaje del conteo de calcio de control. Cualquier cifra de preincubación proporcionada que sea superior a 100 significa que el material es más activo que el control.

Tabla II - Actividad agonista de TRPA1

Material	CAS	TRPA1	
		Preincubación	Adición directa
Delta-damascona	57378-68-4	138,93	0,74
cis-3-Hexenil cis-3-hexenoato	61444-38-0	122,24	-1,04
Dimetil-acetal de benzaldehído	1125-88-8	119,85	-0,68

ES 2 787 606 T3

Acetato de carvilo	97-42-7	117,9	-0,25
Bencil-butilato de metilo	3460-44-4	116,22	-0,34
<i>Trans</i> -2-Nonen-1-ol	31502-14-4	115,47	-0,49
Beta-ionol	22029-76-1	114,23	-0,01
Geraniol	106-24-1	112,73	5,19
Butirato de anisilo	6963-56-0	112,61	-0,03
Isoeugenol de etilo	7784-67-0	111,43	-0,14
Alfa-Ionona	127-41-3	111,19	-0,9
Salicilato de fenetilo	87-22-9	109,82	7,36
Tetrahidrofurano de 2-fenilpropilo	3208-40-0	108,49	-0,15
Dihidro-alfa-ionona	31499-72-6	108,18	0,11
Metiléter de timilo	1076-56-8	107,74	-0,16
Hexanoato de <i>cis</i> -3-hexenilo	31501-11-8	105,81	0,08
2,6,6-Trimetil-1-ciclohexeno-1-acetaldehído	472-66-2	105,76	-0,32
Salicilato de etilo	119,36-8	105,75	-0,53
2,4-Decadienoato de propilo	84788-08-9	105,2	-15,66
Propionato de carvilo	97-45-0	105,07	-0,57
Dihidroeugenol	2785-87-7	103,71	0,07
<i>trans</i> -2-Hexenal	6728-26-3	103,19	1,62
Propilenglicol-acetal de etil-vainillina	68527-76-4	103,19	0
Acetato de piperonilo	326-61-4	102,49	-0,28
Maltol	118-71-8	102,4	-2,79
2,3-Hexanodiona	3848-24-6	101,02	-0,19
Valerato de etilo	539-82-2	100,64	-0,08
Antranilato de alilo	7493-63-2	99,46	0,29
4-Fenilbutirato de metilo	2046-17-5	98,83	-0,22
Butirato de alilo	2051-78-7	97,97	0,02
<i>cis</i> -6-Nonen-1-ol	35854-86-5	97,96	2,38
Beta-Cariofileno	87-44-5	97,77	0,21
2,6-Dimetil-5-heptenal	106-72-9	97,59	-0,15
Dihidro-beta-ionol	3293-47-8	97,15	-0,33
Alfa-damascona	43052-87-5	96,58	-2,88
Canfeno	05794-04-7	96,51	-1,43
Ácido láurico	143-07-7	95,97	-2,82
Acetato de isobutilo	110-19-0	95,69	-0,23
Acesulfamo K	55589-62-3	95,57	-0,12
Valenceno	04630-07-3	94,99	0,1
Cafeína	58-08-2	94,64	-4,08
Sandela	3407-42-9	94,17	25,65
Acetato de feniletilo	102-20-5	93,75	-22,48
2-Octanona	111-13-7	93,27	-17,14
Hexanoato de etilo	123-66-0	92,3	0,41
3-Fenil-1-propanol	122-97-4	92,23	-0,04
3,5,5-Trimetilhexanal	3452-97-	92,18	75,68
Monofluorofosfato de sodio	10163-15-2	92	0,19
Farmeseno	502-61-4	90,8	-0,32
2-Pentanona	107-87-9	90,12	0,73
Benzaldehído	100-52-7	90,11	-1,46
Formiato de citronelilo	105-85-1	89,52	-0,57
4,5-Dimetil-3-hidroxi-2,5-dihidrofuran-2-ona	28664-35-9	89,1	0,18
3-Hexenil-3-metilbutanoato	35154-45-1	88,62	-1,61
Hexanoato de alilo	123-68-2	88,08	0,75
Acetato de levo-mentilo	16409-45-3	87,91	-9,39
Butirato de <i>cis</i> -3-hexenilo	16491-36-4	87,89	-0,46

ES 2 787 606 T3

Octanal	124-13-0	87,89	-10,98
5-Metil-2-hepten-4-ona	81925-81-7	87,8	15,5
Guayacol	90-05-1	87,72	-0,08
Rodinol 70 espec. 59508	141-25-3	87,57	-9,13
Octanoato de etilo	106-32-1	87,32	-0,14
Butirato de etilo	105-54-4	87	-0,32
Alfa-Pineno	88-56-8	86,6	-3,07
Aldehído láurico	112-54-9	85,96	19,05
Alcohol amílico	71-41-0	85,94	-1,94
Ácido trans-ferúlico	537-98-4	85,61	-2,53
4,5,6,7-Tetrahidro-3,6-dimetilbenzofurano	494-90-6	84,82	0,57
2-Metoxi-3-metilpirazina	2847-30-5	84,65	-0,83
Alcohol cinámico	104-54-1	84,02	-1,45
Kephalis	36306-87-3	83,88	-0,23
Acetanisol	100-06-1	83,69	0,15
Acetoína	513-86-0	82,57	0,29
Citrato de trietilo	77-93-0	82,17	-9,43
2-Metilbutirato de etilo	7452-79-1	81,99	0,26
Ciclohexanopropionato de alilo	2705-87-5	81,67	0,45
Benzotiazol	95-16-9	81,5	-2,29
Dimetil-acetal de fenilacetaldehído	101-48-4	81,39	-14,85
3-Heptanol	589-82-2	81,34	-1,06
Cinamato de bencilo	103-41-3	81,11	-2,39
Acetofenona	98-86-2	81,07	0,64
Hexen-1-ol	928-96-1	80,84	0,06
M-Dimetoxibenceno	151-10-0	80,56	-0,59
Óxido de rosa racémico	16409-43-1	80,14	-6,68
Aspartamo	22839-47-0	80,03	-2,15
2-Metilundecanal	110-41-8	79,82	0,82
Triacetina	102-76-1	79,33	-17,05
cis-2-Nonen-1-ol	41453-56-9	79,2	-1,09
Heptanoato de etilo	106-30-9	79,01	0,23
Ácido L-tatárico	87-69-4	79	-2,77
Propionato de hexilo	2448-76-3	78,92	-15,87
Ácido isobutírico	79-31-2	78,64	1,15
2-Etil-4-hidroxi-5-metil-3(2)-furanona	27538-09-6	78,56	-1,06
Citral dimetil acetal	7549-37-3	78,03	0,16
1-(P-Metoxifenil)-2-propanona	122-84-9	77,63	0,49
2-Metiltetrahidrofuran-3-ona	3188-00-9	77,52	-1,5
3-Metil-3-fenilglicidato de etilo	77-83-8	77,42	23,6
2-Nonanona	821-55-6	77,25	0,36
Acetato de linalilo	115-95-7	77,16	-0,9
2,3-Dietil-5-metilpirazina	18138-04-0	76,86	0,99
Acetato de 4-metil-5-tiazoletanol	656-53-1	76,4	0,62
Fenilacetato de etilo	101-97-3	76,2	-0,28
Terpinoleno	586-62-9	76,18	-17,21
Butirato de amilo	540-18-1	75,89	-2,64
Laurato de etilo	106-33-2	75,85	0,12
Acetato de mentilo	79-20-9	75,78	-7,24
PEG 300		75,56	-5,95
Beta-Ionona	14901-07-8	75,35	-2,88
Formiato de bencilo	104-57-4	75,31	-3,01
cis-6-Nonenal	2277-19-2	74,66	2,76
Acetato de bencilo	140-11-4	74,45	-0,31

ES 2 787 606 T3

2-Furoato de amilo	1334-82-3	74,13	-2,39
P-Menta-8-tiol-3-ona	38462-22-5	73,82	46,29
Ácido 2-metil-2-Pentenoico	16957-70-3	73,79	-1,27
Ácido 2-metilbutírico	116-53-0	73,68	-16,66
Beta-Pineno	127-91-3	73,57	-6,02
3-(Metil)propanol	505-10-2	73,11	-0,92
Cuminaldehído	122-03-2	72,9	25,61
Alfa-metil- <i>trans</i> -cinnamaldehído	101-39-3	72,88	37,95
4-Metil-5-tiazoletanol	137-00-8	72,77	0,56
5-Etil-3-hidroxi-4-metil-2(5 <i>H</i>)-furanona	698-10-2	72,47	1,79
Isovalerato de bornilo	76-50-6	72,46	-1,36
Acetato de alfa, alfa-dimetilfenetilo	151-05-3	72,03	-3,2
4-Hidroxi-2,5-dimetil-3(2 <i>H</i>)-furanona	3658-77-3	72	2,68
2-Metil-1-butanol	137-32-6	71,64	-1,19
2,6-Dimetoxifenol	91-10-1	71,61	-0,24
2-Metoxi-4-vinilfenol	7786-61-0	71,42	1,16
3-Metilbutil-2-metilbutanoato	27625-35-0	71,42	-1,18
4-(4-Metoxifenil)-2-butanona	104-20-1	71,31	-3,93
Roselea espec. 59514	04621-04-9	71,26	14,53
Óxido de cinc	1314-13-2	71,09	-3,73
Alcohol isoamílico	123-51-3	70,91	-0,15
Estragol	140-67-0	70,89	-0,16
Cinnemato de etilo	103-36-6	70,82	0,45
Acetato de alfa-metilbencilo	93-92-5	70,81	1,45
Tetrahidrolinalool	78-69-3	70,8	-17,09
Alcohol heptílico	111-70-6	70,71	0,59
L-Mentona	89-80-5	70,56	4,4
Acetato cinamílico	150-84-5	70,1	-0,13
Isobutirato de 2-metilbutilo	2445-77-4	69,9	-1,49
Nonanoato de alilo	7493-72-3	69,64	-1,87
Heptanona	110-43-0	69,5	-0,04
2-Etil-1-hexanol	104-76-7	69,42	0,36
<i>trans</i> -Cinnamato de metilo	1754-62-7	69,38	-16,79
Acetato de fenilpropilo	122-72-5	69,3	-9,54
Furfural	98-01-1	68,97	-0,15
Acetato de ciclohexilo	622-45-7	68,79	-1,27
Acetato de <i>trans</i> -2-hexenilo	2497-18-9	68,67	-0,32
Ácido acético	64-19-7	68,53	0,27
Jasmonilo	1322-17-4	68,48	7,36
2-Hidroxi-4-metilbenzaldehído	698-27-1	68,24	0,4
Lactato de etilo	97-64-3	67,4	-0,14
Hexanoato de hexilo	6378-65-0	67,36	0,07
L-Lactato de butilo	3445-19-9	67,29	-0,66
Ácido hexanoico	142-62-1	67,15	-0,4
Hexil-2-Metilbutirato	10032-45-2	67,14	-0,38
2,5-Dimetilpirazina	123-32-0	66,82	-1,08
Acetato de rodinilo	141-11-7	66,4	-17,14
3-Metil-2-Butenal	1115-11-3	66,3	34,43
Alcohol hexílico	111-27-3	66,24	-0,22
Butiraldehído	123-72-8	66,22	28,94
Bencil etil éter	539-30-0	66,22	-2,24
2-Undecanona	112-12-9	65,88	10,65
L-Linalool	126-91-0	65,28	-11,37
Isobutirato de bencilo	103-28-6	65,02	-2,7

ES 2 787 606 T3

Alfa-Ionona de alilo	79-78-7	64,99	0,55
,2,4,5-Trimetiltiazol	13623-11-5	64,86	-1,43
3-Acetil-2,5-dimetiltiofeno	02530-10-1	64,38	5,75
Isobutirato de feniletilo	103-48-0	63,91	-3,56
Kappa Carragenano	09000-07-1	63,81	0,26
2-sec-Butilciclohexanona	14765-30-1	63,73	-1,47
Etil linalol	10339-55-6	63,35	-0,1
Óxido de linalol	1365-19-1	63,22	0,02
Acetato de geranilo	105-87-3	63,18	0,33
Ácido cinnámico	621-82-9	63,08	-1,66
4-P-Hidroxifenil-2-butanona	5471-51-2	63,07	0,2
Propionato de bencilo	122-63-4	63,02	0,52
Isovalerato de etilo	108-64-5	62,76	-0,05
2,3-Dimetilpirazina	5910-89-4	62,63	-1,77
Salicilaldehído	90-02-8	62,52	0,01
Sacarina sódica	128-44-9	62,52	-12,39
Polietilenglicol	25322-68-3	62,47	0,58
2-Etil-4-metiltiazol	15679-12-6	62,39	-1,38
Butirato de butilo	109-21-7	62,33	-0,66
Antranilato de etilo	87-25-2	61,95	39,71
Gamma-Terpineno	99-85-4	61,49	0,21
Butirato de geranilo	106-29-6	61,49	0,12
2-Tridecanona	593-08-8	60,8	7,21
Alfa-Terpineol	98-55-5	60,55	15,81
P-Totilaldehído	104-87-0	60,52	11,1
(Metiltio)metilpirazina	67952-65-2	60,49	-1,65
Benzoato de etilo	93-89-0	60,32	-0,07
Acetato de 2-metilbutilo	624-41-9	60,32	-0,99
1-Decanol	112-30-1	59,75	-1,41
Isovalerato de isoamilo	659-70-1	59,59	0,18
Acetato fenquílico	13851-11-1	59,08	-0,1
Butirato de bencilo	103-37-7	58,68	-3,01
Iso-Jasmona	95-41-0	58,16	11,48
Lactato de magnesio	18917-93-6	58,12	-4,49
2-Aceiltiazol	24295-03-2	57,82	-1,29
Benzoato de eugenol	531-26-0	57,26	22,93
Farnesol	4602-84-0	56,63	0,1
Benzoina	119-53-9	56,22	-0,5
Acetato de etilmetiltio	4455-13-4	55,69	-0,06
Pirofosfato tetrasódico	7722-88-5	55,35	-27,8
2-Octanol	5978-70-1	55,3	-14,11
Alcohol feniletílico	60-12-8	55,03	-4,77
Fosfato de cinc	7779-90-0	54,62	23,15
Cloruro estannoso	7772-99-8	54,35	-14,1
Etil-3-fenilglicinato	121-39-1	54,22	12,13
4-Etilguayacol	2785-89-9	53,53	55,61
Propionato de butilo	590-01-2	53,41	-0,32
Hexanoato de isobutilo	105-79-3	53,08	-17,11
Ácido láctico	598-82-3	53,02	34
Felandreno	99-83-2	52,15	1,65
Aldehído undecilénico	112-45-8	52,14	-14,32
Jasmona	488-10-8	51,58	46,45

ES 2 787 606 T3

Nonanal	124-19-6	51,43	-14,01
Cironelol	106-22-9	51,22	-1,03
Acetato de bornilo	76-49-3	51,18	-0,6
Borneol	464,45-9	51,05	-1,6
Gamma-Heptalactona	105-21-5	51,03	1,18
Gamma-Undecalactona	104-67-6	50,56	-24,79
Alcohol laurílico	112-53-8	50,5	-0,86
2-Etilpirazina	13925-00-3	49,93	-1,56
Isovalerato cinnamílico	140-27-2	49,73	-0,43
Acetato de hexilo	142-92-7	49,15	-0,01
2,3,5-Trimetil-pirazina	14667-55-1	48,84	-1,13
Ciclamato de sodio	139-05-9	48,66	-4,07
Propionato de geranilo	105-90-8	47,94	0,09
Linalool	78-70-5	44,84	-1,58
Acetato de DL-mentilo	89-48-5	43,32	-16,09
Fenilacetato de iso-eugenilo	120-24-1	42,19	29,74
Lemaroma	5392-40-5	41,41	80,13
Acetato de isoamilo	123-92-2	40,98	0,07
Butirilactato de butilo	7492-70-8	39,69	-1,54
Alfa-Amilcinnamaldehído	122-40-7	38,15	-2,55
Brasilato de etileno	105-95-3	37,24	-0,58
Isobutirato de fenoxietilo	103-60-6	36,8	-7,84
2-Metilbutraldehído	96-17-3	35,61	81,04
1-Benciloxi-2-metoxi-4-(1-propenil)benceno	120-11-6	30,8	-3,8
Gliceril-acetal de benzaldehído	1319-88-6	30,62	-2,74
Ácido undecanoico	112-37-8	24,69	-14,61
Gamma-metilionona	1335-46-2	23,55	4,96
<i>trans</i> -2-Nonenal	2463-53-8	23,31	123,46
Sulfato de cinc	733-02-0	21,7	29,79
Acetato de cinc	5970-45-6	21,67	-0,66
Cloruro de cinc	7646-85-7	21,61	5,46
Isotiocianato de alilo	57-06-7	21,55	Control
Benzoato de bencilo	120-51-4	18,87	53,85
Oxalato de cinc	094-13-3	18,11	40,18
4-Alil-2,6-dimetoxifenol	6627-88-9	15,49	39,17
Alcohol bencilico	100-51-6	14,61	21,39
4-Metil-2,6-dimetoxifenol	06638-05-7	9,25	45,88
n-Propil-4-hidroxibenzoato	94-13-3	8,13	173,34
3-Propilidentalida	17369-59-4	6,21	116,49
2-Etiltiofenol	4500-58-7	5,23	0,34
Antranilato de metilo	134-20-3	1,27	69,63
Benzofenona	119-61-9	0	138,09
Triclosán	3380-34-5	-0,05	195,67
Isobutirato de vainillina	20665-85-4	-0,11	118,24
Dimetil-acetal de alfa-amilcinnamaldehído	91-87-2	-0,12	-2,4
ISO E Super	54464-57-2	-0,4	11,53
1-Metilpirrol-2-carboxaldehído	1192-58-1	-1,04	-3,47
Oxiacetaldehído de citronelilo	7492-67-3	-1,16	147,83
Cinamaldehído	104-55-2	-1,2	114,2
Metil ionona	127-51-5	-1,32	38,43
6-Metil-5-hepten-2-ona	110-93-0	-1,44	0,49
<i>trans,trans</i> -2,4-Heptadienal	04313-03-5	-3,68	119,07

<i>trans</i> -2-Heptenal	18829-55-5	-3,74	95,88
<i>trans,trans</i> -2,4-Undecadienal	30361-29-6	-3,93	122,12
<i>trans,trans</i> -,2,4-Nonadienal	5910-87-2	-4,24	112,15
5-Metil-2-fenil-2-hexenal	21834-92-4	-11,71	132,27

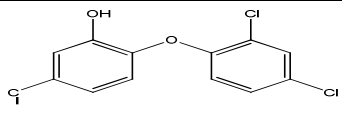
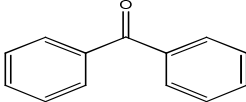
5 A partir de los resultados del cribado que se muestran en la Tabla II, se seleccionaron los materiales que se mostraron prometedores como agonistas de TRPA1 preferibles, en función de su perfil de sabor esperado. Luego, estos materiales se cribaron además en la Fórmula de prueba la-le, incorporándolos al nivel indicado. Una vez preparada la pasta de dientes, un pequeño grupo de expertos (n = 4) se cepilló con el dentífrico y calificó la reducción del mal sabor a jabón y el carácter del sabor que proporcionó el compuesto. Los resultados de dicho cribado se muestran a continuación en la Tabla III. Como se ve en la Tabla III, varias moléculas activaron el TRPA1, pero solo los ésteres de vainillina proporcionaron mejoras en el sabor. Se espera que el isobutirato de etilvainillina active el receptor TRPA1 de manera similar al isobutirato de vainillina. El retrogusto de tipo vainilla asociado con los ésteres de vainillina permite además que estas moléculas proporcionen una mejora positiva del sabor e indica que estas moléculas actúan sobre los receptores gustativos además de los receptores sensoriales de TRPA1.

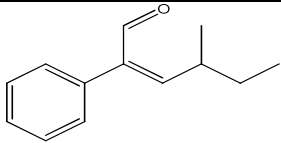
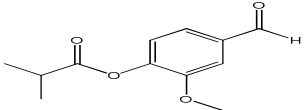
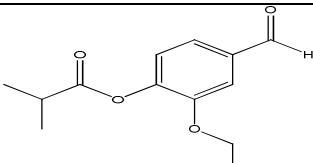
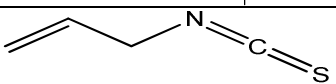
Fórmula I

Ingrediente	la	lb	lc	ld	le
Cocoamidopropilbetaína (30 %)	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3
Goma de xantano	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Fluoruro sódico	0,243	0,243	0,243	0,243	0,243
Hidróxido sódico (50 %)	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Sorbitol (70 %)	44	44	44	44	44
Sacarina sódica	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Óxido de polietileno de PM de 2.000.000	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Carbómero 956	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Carboximetilcelulosa sódica	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Pirofosfato sódico	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Dióxido de titanio, Anatasa	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Espesante de sílice hidratada	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Sílice hidratada amorfa abrasiva	17	17	17	17	17
Monoalquilfosfato (30 %)	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Aroma de menta piperita	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Triclosán	0,05	-	-	-	-
Isobutirato de vainillina	-	0,02	-	-	-
Isobutirato de etilvainillina	-	-	0,02	-	-
4-Metil-2-fenil-2-hexenal	-	-	-	0,06	-
Benzofenona	-	-	-	-	0,015
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.

15

Tabla III - Moléculas cribadas en la Formulación la-le

Molécula	N.º CAS N.º FEMA	Estructura	% de activación del Receptor AITC (de los datos de la Tabla II)	Evaluaciones cualitativas del equipo (n=4)
Triclosán	3380-34-5		277 %	Cambió el mal sabor a jabón a un sabor amargo después de 10 segundos.
Benzofenona	119-61-9 2134		138 %	Ningún efecto observable

4-Metil-2-fenil-2-hexenal	26643-92-5 4194		132 %	Reduce el amargor de los fosfatos de alquilo, pero tiene un carácter amargo propio
Isobutirato de vainillina	20665-85-4 3754		118 %	Gran reducción del sabor amargo sin retrogusto. Leve carácter de vainilla.
Isobutirato de etilvainillina	188417-26-7 3837		Análogo estructural del isobutirato de vainillina	Gran reducción del sabor amargo sin retrogusto. Leve carácter de vainilla. Similar al isobutirato de vainillina
AITC	57-06-7 2477		100 %	Control para la prueba del receptor

Ejemplo II

Composiciones para el cuidado bucal

5

Las composiciones para el cuidado bucal se elaboran mediante métodos convencionales y se ilustran más adelante como las formulaciones Ila a III. La formulación IId representa un ejemplo según la presente invención.

Ingrediente	Ila	IId	IIf	Ilg	Ili
Carbómero 956	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2
CMC		0,75	0,2	1,0	1,0
Solución de color (1 %)	0,05	0,05	0,50	0,75	0,18
Agente saborizante de gaulteria				0,15	
Agente saborizante de fruta menta		0,55			
Agente saborizante de menta	0,59		0,45	0,42	1,0
Agente saborizante de canela			0,5		
Isobutirato de vainillina		0,01	0,04	0,06	0,03
Vanillil butil éter				0,02	
WS-23			0,02	0,05	0,02
WS-3			0,02	0,05	0,02
MGA			0,2		
Mentol	0,52	0,55	0,56	0,15	0,58
Evercool 180	0,01	0,03	0,015	0,004	0,01
Sorbato de potasio				0,004	0,008
Poloxámero 407			1,0	0,2	0,2
Polietilenglicol 300	3,0	3,0		3,00	
Polietilenglicol 600			2,3		
Propilenglicol			10,0		
Edulcorante	0,46	0,5	0,45	0,4	0,58
Sílice abrasiva	22,0	31,0	20,0	21,0	17,0
Benzoato sódico					0,004
Espesante de sílice			2,0		7,0
Bicarbonato sódico		1,50	9,0		
Carbonato sódico		0,50			
NaOH sol. al 50 %			1,74	2,20	2,0
Laurilsulfato de Na (sol. al 27,9 %)	4,0	5,0	3,0	4,0	4,0

ES 2 787 606 T3

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

¹ Laureth sulfato sódico suministrado por Rhodia

Ejemplo III

5 Dentífrico que contiene sal de metal

Los dentífricos según la presente invención se elaboran mediante métodos convencionales y se muestran a continuación como las formulaciones ilustrativas IIA - IIIE con cantidades en % en peso.

Ingrediente	IIIA	IIIB	IIIC	IIID	IIIE
Carbonato de calcio				40,00	
Aglutinantes	1,00	1,8	1,00	1,00	0,20
Espesantes	2,00	1,00	1,25	0,4	0,8
Solución de color (1 %)	0,05	0,05			0,175
Fosfato de calcio dibásico dihidratado			35,00		
Aromatizante ¹	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Refrescantes	0,03	0,24	0,20	0,50	0,58
Isobutirato de vainillina	0,04	0,05	0,03	0,05	0,08
VBE	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Glicerina USP	16,489		15,00		
Poloxámero 407 NF					0,20
Ortofosfato monosódico					
Nitrato potásico	5,00				
Sacarina sódica USP	0,47	0,25	0,30	0,300	0,58
Sílice abrasiva	24,00	12,50			17,00
Laurilsulfato sódico (sol. a 27,9 %)	7,50	7,00	5,50	7,00	4,00
Solución NaOH 50 %		1,00			
Monofluorofosfato de sodio	0,76		0,76	0,76	0,76
Fluoruro sódico		0,32			
Gluconato sódico		1,00			
Cloruro estannoso dihidratado		1,00			
Citrato de cinc		0,50			
Fosfato sódico, tribásico	3,20				
Humectante	10,50	33,00	12,00	14,00	57,00
Pirofosfato tetrasódico, anhidro			0,50	0,50	3,85
Pirofosfato de ácido sódico					1,00
Dióxido de titanio	0,50	0,50			0,25
Agua, purificada, USP	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.

¹ El agente saborizante comprende aproximadamente 31,3 % de mentol, proporcionando 500 ppm de mentol.

Ejemplo IV

5 Isobutirato de vainillina y VBE

10 Para probar la capacidad de una combinación de isobutirato de vainillina y vainillil butil éter (VBE) para mitigar la posible astringencia y el retrogusto metálico de las composiciones dentífricas, se usó una composición dentífrica formulada con isobutirato de vainillina a 0,01 % y VBE a 0,01 %, en peso de la composición, (muestra A), por un panel de consumidores. A modo de comparación, los mismos consumidores probaron una fórmula similar a la muestra A que tenía G-180 a 0,005 % en lugar del isobutirato de vainillina y el VBE (muestra B), y una fórmula similar a la muestra A que comprendía isobutirato de vainillina a 0,01 %, VBE a 0,01 % y G-180 a 0,005 % (muestra C), además de Crest Complete Extra Fresh disponible en el mercado (muestra D) y Odol med 3 Original disponible en el mercado (muestra E). No se informó a los expertos sobre los ingredientes de las muestras, y los ingredientes no serían deducibles del uso general ni del análisis, sino que requerirían evaluaciones técnicas onerosas de las fórmulas particulares. La siguiente tabla IV muestra los resultados de la prueba de los consumidores, junto con las fórmulas para las muestras A-D. Como se puede ver, la muestra A, formulada con isobutirato de vainillina y VBE puede impulsar la percepción de frescor del consumidor. El cinc de las fórmulas A-C se pudo enmascarar mejor mediante la combinación de isobutirato de vainillina y VBE en las fórmulas A y C, según lo indicado por la mayor puntuación de sabor refrescante (66 para A y 67 por C, en comparación con 52 para B).

Tabla IV (escala 1-100, donde 100 es la puntuación de preferencia más alta)

	Muestra A	Muestra B	Muestra C	Muestra D	Muestra E
Número de consumidores	313	304	298	302	306
Clasificación de aceptación general (escala 1-100)	58	56	57	60	59
Av. Deja un aliento fresco (escala 1-100)	67	64	64	65	63
Av. Da frescura de larga duración al aliento (escala de 1-100)	65	62	62	64	60
Av. Deja una sensación de frescura de larga duración (escala 1-100)	65	62	61	63	61
Av. Renueva el sabor (escala 1-100)	66	52	67	69	42

25 Fórmulas para la Tabla IV

	A	B	C	D
	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso
Cloruro estannoso	0,215	0,215	0,215	0,000
Carbómero 956	0,000	0,000	0,000	0,400
Fluoruro sódico	0,321	0,321	0,321	0,321
Sorbitol 70 %	40,500	40,500	40,500	20,000
Glicerina	0,000	0,000	0,000	7,000
Citrato de cinc	0,788	0,788	0,788	0,000
Citrato sódico	0,274	0,274	0,274	0,000
Sacarina sódica	0,300	0,300	0,300	0,500
Hidroxietilcelulosa	0,300	0,300	0,300	0,300
CMC sódica	1,300	1,300	1,300	1,300
Goma de xantano	0,000	0,000	0,000	0,700
Mezcla de carragenano	0,700	0,700	0,700	0,000
Pirofosfato disódico	0,000	0,000	0,000	1,700
Pirofosfato tetrapotásico	0,000	0,000	0,000	7,000
Pirofosfato tetrasódico	0,000	0,000	0,000	2,200
Sílice hidratada	17,000	17,000	17,000	15,000
Alquilsulfato de sodio, 28 %	5,000	5,000	5,000	5,000

ES 2 787 606 T3

Dióxido de titanio	0,525	0,000	0,263	0,400
Colorante	0,113	0,000	0,057	0,300
Pigmento azul	0,000	0,067	0,034	0,000
Vanillil butil éter (VBE)	0,010	0,010	0,010	0,000
Isobutirato de vainillina	0,010	0,010	0,010	0,000
Triclosán	0,000	0,000	0,000	0,280
Refrigerante (G180)	0,000	0,005	0,005	0,000
Sabor	1,000	1,000	1,000	1,000
Agua purificada	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para el cuidado bucal que tiene un mejor sabor, caracterizada por que la composición comprende:
 - 5 a. un material portador;
 - b. de 0,001 a 10 %, en peso de la composición, de un componente para el cuidado bucal seleccionado de sales de metal, agentes antimicrobianos, agentes de reducción del mal aliento, agentes blanqueantes, tensioactivos, o una combinación de los mismos, en donde el componente para el cuidado bucal b comprende una sal de metal y
 - 10 c. de 0,0001 a 1 %, en peso de la composición, de un agonista de TRPA1 seleccionado de ésteres de vainillina; ésteres de benzoato; derivados de hidroxibenzoato; derivados de metoxibenzoato; derivados de hidroxibutanodioato; derivados de benzamidobenzoato; derivados de metilpropanoato; derivados de acetato de fenilo; derivados de hex-3-enoato; 2-(furan-2-ilmetilsulfanil)-3-metilpirazina; fenilmetoximetilbenceno; (2*R*)-2-azaniumil-3-[(2*R*)-2-azaniumil-3-óxido-3-oxopropil]disulfanil-propanoato; (3*E*)-2-hidroxi-4,8-dimetilnona-3,7-dienal; (2*R*)-2-azaniumil-3-[(2*S*)-2-azaniumil-3-óxido-3-oxopropil]disulfanil-propanoato; (3*Z*)-3-butiliden-2-benzofuran-1-ona; 3-metil-*N*-(3-metilbutil)butan-1-imina; 2-(furan-2-ilmetildisulfanilmetil)furano; y combinaciones de los mismos, en donde c comprende de 0,01 a 0,1 % o de 0,001 % a 0,085 %, en peso de la composición, de isobutirato de vainillina y la composición además comprende vainillil butil éter.
- 20 2. Una composición para el cuidado bucal según la reivindicación anterior, en donde la sal de metal se selecciona de sales de cinc, sales estannosas, sales de potasio, sales de cobre, y combinaciones de las mismas.
3. Una composición para el cuidado bucal según la reivindicación 2, en donde la sal estannosa se selecciona de fluoruro estannoso, cloruro estannoso, yoduro estannoso, clorofluoruro estannoso, acetato estannoso, hexafluorozirconato estannoso, sulfato estannoso, lactato estannoso, tartrato estannoso, gluconato estannoso, citrato estannoso, malato estannoso, glicinato estannoso, pirofosfato estannoso, metafosfato estannoso, oxalato estannoso, fosfato estannoso, carbonato estannoso, y combinaciones de los mismos.
- 25 4. Una composición para el cuidado bucal según la reivindicación 2, en donde la sal de cinc se selecciona de fluoruro de cinc, cloruro de cinc, yoduro de cinc, clorofluoruro de cinc, acetato de cinc, hexafluorozirconato de cinc, sulfato de cinc, lactato de cinc, tartrato de cinc, gluconato de cinc, citrato de cinc, malato de cinc, glicinato de cinc, pirofosfato de cinc, metafosfato de cinc, oxalato de cinc, fosfato de cinc, carbonato de cinc, y combinaciones de los mismos.
- 30 5. Una composición para el cuidado bucal según la reivindicación 2, en donde la sal de potasio se selecciona de nitrato de potasio, citrato de potasio, oxalato de potasio, bicarbonato de potasio, acetato de potasio, cloruro de potasio, y combinaciones de los mismos.
- 35 6. Uso de un agonista de TRPA1 en una composición oral, en donde el agonista de TRPA1 es isobutirato de vainillina y la composición además comprende vainillil butil éter, caracterizado además por que dicho uso comprende las etapas de:
 - 40 a. proporcionar una composición para el cuidado bucal, comprendiendo dicha composición un componente para el cuidado bucal seleccionado de sales de metal o una combinación de las mismas; y
 - b. añadir a la composición para el cuidado bucal el agonista de TRPA1.