

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 280**

51 Int. Cl.:

A61Q 11/00	(2006.01)	A61K 8/55	(2006.01)
A61K 8/33	(2006.01)	A61K 8/66	(2006.01)
A61K 8/34	(2006.01)		
A61K 8/37	(2006.01)		
A61K 31/047	(2006.01)		
A61K 31/05	(2006.01)		
A61K 31/11	(2006.01)		
A61K 31/20	(2006.01)		
A61K 31/365	(2006.01)		
A61K 8/43	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.11.2014 PCT/US2014/065418**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.05.2015 WO15073649**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2014 E 14812333 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020 EP 3068494**

54 Título: **Composiciones para el suministro de sensaciones de comodidad bucal**

30 Prioridad:

13.11.2013 US 201361903579 P

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

18.01.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HAUGHT, JOHN CHRISTIAN;
SREEKRISHNA, KOTIKANYADANAM TATACHAR y
LIN, YAKANG**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 802 280 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 suministro de sensaciones de comodidad bucal

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un agonista de TREK-1 que comprende composición para usar en la reducción de la sensación de molestia bucal percibida, en donde el agonista de TREK-1 es uno o más de fosfato de tributilo; Adipato de dioctilo o fosfato de bis(2-etilhexilo).

10

Antecedentes de la invención

Una familia de canales de iones selectivos para el potasio, incluidos cuatro dominios transmembrana, canales de potasio (K⁺) de dominio de poro doble (4T/2P) --TWIK, TREK, TASK-1, TASK-2 y TRAAK-- están implicados en el control de la conductancia de membrana de base asociada con diversas respuestas sensoriales activadas por el potasio, tales como respuestas contra el dolor (*Curr Neuropharmacol.* Septiembre 2010; 8(3): 276–286). Estos canales son objetivos interesantes para productos de consumo que tienen como objetivo proporcionar beneficios contra el dolor/la irritación o proporcionar beneficios generales en términos de sensación agradable (comodidad). Dentro de este grupo, TWIK-1, TREK-1, TASK-1 y TASK-2 están ampliamente distribuidos en muchos tejidos diferentes, aunque TRAAK está presente exclusivamente en el cerebro, la médula espinal y la retina (*The Journal of Neuroscience*, 2001 21(19):7491–7505). Los canales 4T/2P tienen diferentes propiedades fisiológicas; los canales TREK-1 son rectificadores hacia fuera (Fink y col. (1996) *EMBO J* 15(24):6854-62), mientras que los canales TWIK-1 son rectificadores hacia dentro (Lesage y col. (1996) *EMBO J* 15(5):1004-11. Los canales TASK se regulan mediante cambios en el pH, mientras que los canales TRAAK son estimulados por el ácido araquidónico (Reyes y col. (1998) *JBC* 273(47):30863-30869).

25

Los miembros de la familia de dos poros de los canales K⁺ tienen diversas propiedades que varían desde la sensibilidad a ácidos hasta la sensibilidad a anestésicos. TREK-1, TREK-2 y TRAAK son miembros de la familia de dos poros que son activados por diversas condiciones, incluido el estiramiento de membrana, el pH, el hinchamiento celular, el esfuerzo cortante o la presión negativa.

30

Los canales de K⁺ están implicados en múltiples procesos diferentes y son reguladores importantes de la homeostasis en casi todos los tipos celulares. Su relevancia para la interacción del producto de consumo con el consumidor y su rol en muchas enfermedades humanas, sugiere que los productos de consumo podrían diseñarse para subtipos de canales específicos. Todavía queda por ver el uso de los agonistas de estos canales en aplicaciones farmacéuticas, ya que los agonistas de canales disponibles actualmente tienden a ser no específicos y provocan respuestas tanto positivas como negativas, reduciendo de este modo la eficacia clínica. Otros agonistas de los miembros de la familia de canales de K⁺ de dominio de dos poros que se pueden usar en productos de consumo incluyen agonistas para: TASK-1 (KCNK3), TASK-2 (KCNK5), TASK-3 (KCNK9), TREK-1 (KCNK2), TREK-2 (KCNK10), TRAAK (KCNK4) y TWIK-1 (KCNK1) – nomenclatura alternativa en paréntesis.

40

La sensación de frío o calor depende de la activación de determinadas terminaciones nerviosas de la piel. Esto implica receptores de tipo transient receptor potential (potencial transitorio del receptor - TRP) de excitación con sensibilidad al calor y al frío, modulados por una señal térmica o química, en su mayor parte mediante canales de iones calcio. De manera análoga, los canales de potasio altamente sensibles a la temperatura y mecánicamente activados de la familia TREK/TRAAK, que normalmente funcionan como silenciadores de los canales de excitación, también están implicados en el papel de los receptores sensoriales. Son importantes para la definición de los umbrales de temperatura e intervalos de temperatura en los que tiene lugar la excitación de los nociceptores y para la intensidad de la excitación cuando se produce. Los canales TRAAK y TREK-1 se expresan con canales termo-TRP en neuronas sensoriales, y el dolor de control producido por la estimulación mecánica y la percepción de dolor por calor y por frío en ratones. La expresión de TRAAK solo o en asociación con TREK-1 controla las respuestas térmicas de las neuronas tanto sensibles como insensibles a la capsaicina. Juntos, los canales TREK-1 y TRAAK son reguladores importantes de la activación por frío de los nociceptores, particularmente en la población de nociceptores que no es activada por el mentol. El canal TREK-1 se ha vinculado con la respuesta al dolor de TRPV1 y se ha descrito como coexpresado para este tipo de señal del dolor.

50

En US-6.242.217, de Glaxo, se describe la secuencia de genes para el polipéptido TREK-1 humano.

55

En EP 1187627B1 se aplicaron agonistas y antagonistas al canal TREK-1 para el tratamiento de la epilepsia, trastornos relacionados con el sueño, la inducción del sueño, disfunción/mejora cognitiva, trastorno de déficit de atención, adicción, ansiedad/fobia, discinesias incluidas las de Parkinson, la corea de Huntington, parálisis Cerebral, incontinencia, disfunción eréctil o alopecia.

60

En US-7.625.562B2, la Universidad de Keele describió un método in vitro para la generación de tejido de cartílago a partir de células progenitoras de condrocitos de mamífero que expresan los canales de iones (TREK) de potasio relacionados con TWIK sensibles a estímulos mecánicos.

65

En WO 2006/066334A1, Adelaide Research & Innovation describieron un método de modulación del ritmo cardíaco en un humano, incluyendo el método la etapa de modular la actividad de TREK-1 y/o TREK-2 en el corazón del individuo.

5 Aunque se ha descrito que el canal de potasio TREK-1 es altamente expresado en el cerebro, los ovarios y el intestino delgado (WO 2006/066334A1), no se ha indicado que sea activo en términos de inducción de respuesta de comodidad frente a un estímulo. Ninguna de las técnicas anteriormente mencionadas describe la aplicación del canal de potasio TREK-1, sus agonistas o antagonistas, para la aplicación del producto de consumo. Lo que se necesita son agonistas de TREK-1 que se puedan utilizar en productos para influir positivamente en la percepción del consumidor de los productos y métodos de determinación de la eficacia de agonistas de TREK-1. Ya se conocen formulaciones orales desensibilizantes que comprenden nitrato de potasio o estroncio y eugenol, así como monofluorofosfato de sodio.

Resumen de la invención

15 Una composición para la higiene personal que comprende un agonista de TREK-1 para usar en la reducción en la sensibilidad y/o las molestias orales, en donde el agonista de TREK-1 es uno o más de fosfato de tributilo; adipato de dioctilo o fosfato de bis(2-etilhexilo).

Breve descripción de los dibujos

20 La Figura 1 es una vista en perspectiva de una tira de material 12.

La Figura 2 es una vista en perspectiva de una realización de la presente invención que muestra la tira plana 12 de la Figura 1 recubierta con una sustancia 14 para el cuidado bucal.

25 La Figura 3 es una vista en sección transversal de la misma, tomada a lo largo de la línea 3--3 de la Figura 2, que comprende la tira plana 12 tiene un espesor inferior al de la sustancia 14 recubierta sobre la misma.

Descripción detallada de la invención

30 Se ha descubierto ahora de forma sorprendente que los agonistas del canal de potasio TREK-1 (TREK-1) según la invención inducen una percepción positiva por parte del consumidor procedente de los productos que los contienen. Los agonistas de TREK-1 según la invención inducen además una reducción mejorada de la sensibilidad dental y/o las molestias orales, proporcionando así una sensación de comodidad oral. La presente invención se refiere a composiciones que comprenden uno o más agonistas de TREK-1 para usar en la reducción de la sensibilidad dental y/o las molestias orales, en donde el agonista de TREK-1 es uno o más de fosfato de tributilo; adipato de dioctilo o fosfato de bis (2-etilhexilo).

40 Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree ahora que los agonistas del canal de potasio TREK-1 influyen positivamente en la percepción del consumidor en cuanto a dolor y/o irritación inducida por las actividades en su vida cotidiana. Actividades tales como comer o beber bebidas calientes o frías, afeitarse, llevar puesto desodorante, encuentros con contaminantes medioambientales, cepillado de los dientes, uso de hilo dental, pueden beneficiarse de las sensaciones de comodidad proporcionada por los agonistas del receptor TREK-1.

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 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.

55 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.

Como se utiliza en la presente memoria, la palabra "o" cuando se utiliza como un conector de dos o más elementos, significa la inclusión de los elementos individualmente y en combinación; por ejemplo X o Y, significa X o Y o ambos.

60 Por "composición de higiene personal" se entiende un producto que, durante el uso habitual, se aplica o se pone en contacto con una superficie corporal para proporcionar un efecto beneficioso. La superficie corporal incluye piel, por ejemplo, dérmica o mucosa; la superficie corporal también incluye estructuras asociadas con la superficie corporal, por ejemplo cabello, dientes, o uñas. Los ejemplos de composiciones de higiene personal incluyen un producto aplicado a un cuerpo humano para mejorar el aspecto, la limpieza, el control de olores o la estética en general. Los ejemplos no limitativos de composiciones para el cuidado personal incluyen composiciones colorantes para el cabello; composiciones para el cuidado bucal; geles y cremas para después del afeitado; preparados para uso previo al afeitado; geles de afeitado; cremas o espumas; humectantes y lociones;

composiciones para la tos y los resfriados; lociones y cremas para dejar sobre la piel; champús; acondicionadores; geles de ducha; pastillas de jabón; barras para el aseo personal; antitranspirantes; desodorantes; depilatorios; pintalabios; bases de maquillaje; máscara; autobronceadores; y lociones de filtro solar.

5 La expresión “composición para el cuidado bucal” en la presente memoria significa un producto que durante el uso normal no se traga de forma intencionada para la administración sistémica de agentes terapéuticos particulares, sino que se retiene en la cavidad bucal durante el tiempo suficiente para que entre en contacto con las superficies dentales o tejidos bucales. Los ejemplos de composiciones para el cuidado bucal incluyen dentífrico; enjuague bucal; espuma en forma de
10 mousse; espuma; pulverizador bucal; pastillas para la garganta; comprimido masticable; goma de mascar; tiras para el cuidado bucal, tales como tiras blanqueadoras de dientes, tiras solubles para refrescar el aliento o tiras de sensibilidad; hilo y recubrimiento dental, o producto de adhesivo o para el cuidado de dentaduras. La composición para el cuidado bucal también puede incorporarse sobre tiras o películas para su aplicación o unión directa a la superficie oral.

15 Como se utiliza en la presente memoria y se muestra en las Figuras 1 a 3, el término tira 10 para el cuidado bucal significa un sistema de suministro para una sustancia para el cuidado bucal que comprende una tira de material 12, que puede ser inicialmente sustancialmente plana. La tira de material 12 puede ser una única capa de polímero, tejido, no tejido, lámina, papel, caucho o una combinación de los mismos, tal como un laminado. La tira de material puede ser de una sección de material delgado que tiene una longitud más larga que la anchura con un espesor menor que la anchura. Un ejemplo es
20 una longitud de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 veces la anchura. Alternativamente, la longitud y la anchura son aproximadamente equivalentes. En un ejemplo, la longitud es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 cm, alternativamente de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 cm. Si bien el espesor puede variar, una tira ilustrativa de material puede tener un espesor de entre aproximadamente 0,1 micrómetros y aproximadamente 1.500 micrómetros (μm).

25 Integrada en, aplicada o recubierta sobre una tira de material 12 hay una sustancia 14 para el cuidado bucal que, en determinadas realizaciones, puede ser un fluido homogéneo, recubierto de forma uniforme y continua sobre la tira de material. Sin embargo, la sustancia para el cuidado bucal puede ser, de forma alternativa, una capa de componentes estratificada o separada, una mezcla amorfa de componentes, rayas o manchas separadas u otros patrones de diferentes componentes, o una combinación de estas estructuras, incluido un recubrimiento continuo
30 de sustancia 14 para el cuidado bucal a lo largo de un eje longitudinal de una parte de la tira de material 12. La sustancia para el cuidado bucal puede contener, o es ella misma, una sustancia activa, tal como una composición, compuesto o mezcla capaz de influenciar o efectuar un cambio deseado en el aspecto y/o estructura de la superficie en contacto. Las sustancias activas ilustrativas incluyen: ácido oxálico, sales de potasio de ácido oxálico, peróxido de hidrógeno, peróxido de carbamida, fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio, pirofosfato, clorhexidina, polifosfato, triclosán y enzimas. Los ejemplos de cambio de aspecto y estructura incluyen, aunque
35 no necesariamente de forma limitativa: desensibilización, blanqueamiento, blanqueamiento de manchas, eliminación de manchas, remineralización para formar fluorapatita, eliminación de placa y eliminación de sarro.

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

45 Como se utiliza en la presente memoria, “TREK-1” es un canal de K relacionado con TWIK-1 hallado en mamíferos como ha sido indicado, por ejemplo, por M. Fink y. col (Fink, M.; Duprat, F.; Lesage, F.; Reyes, R.; Romey, G.; Heurteaux, C.; Lazdunski, M. (1996). “Cloning, functional expression and brain localization of a novel unconventional outward rectifier K⁺ channel”. *The EMBO Journal* 15 (24): 6854–6862).

50 El término “agonista de TREK-1”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a una molécula o sustancia que da lugar a la activación del receptor de TREK-1 en un ensayo de TREK-1 basado en células, que es un ensayo basado en fluorescencia en el que se utiliza un tinte [Red (R8126) de Molecular Devices, Sunnyvale, CA] que es sensible a los cambios en el potencial de membrana. La activación de TREK-1 da lugar a la despolarización de la membrana celular conforme se produce la entrada de iones positivos en la célula. La señal fluorescente aumenta en intensidad a medida que el tinte sigue los iones cargados positivamente dentro de la célula. La medida de fluorescencia se capta entonces mediante detectores convencionales, tales como un Fluorescent Imaging Plate Reader (Lector de placa de imágenes fluorescentes - FLIPR), por ejemplo el sistema de análisis celular de alto rendimiento FLIPR Tetra® de Molecular Devices®
55 Sunnyvale, CA.

60 Los agonistas de TREK-1 de la presente invención incluyen: fosfato de tributilo; adipato de dioctilo; o fosfato de bis(2-etilhexilo). En determinadas realizaciones, los agonistas de TREK-1 pueden estar presentes de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,8 % o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5, en peso de la composición.

65

El término “antagonista de TREK-1” como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier componente que a una concentración de aproximadamente 1 mM proporciona una reducción en el conteo del flujo de calcio de al menos aproximadamente 1.000 conteos por debajo de la activación de TREK-1 mediante aproximadamente 100 mM de cloruro de potasio en la célula según el método FLIPR descrito en la presente descripción. El término “conteo” se define como el cambio en la fluorescencia de las estirpes celulares transfectadas debido al flujo entrante de potasio a través de la membrana celular, el cual ocasiona la activación de tinte sensible a la tensión presente dentro de las células. El efecto antagónico puede medirse, además, mediante la observación a concentraciones más bajas del agonista del receptor a 50 µM o menos.

Los antagonistas de TREK-1 pueden incluir uno o más de los siguientes: ácido ((*R*)-1,4-Dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxílico, hidrocloreto de 3-(4,4-difenil-1-piperidinil)propilmetiléster); ácido (2-[(2-Aminoetoxi)metil]-4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridindicarboxílico 3-etil 5-metil ester benzenosulfonato); o éster dimetilílico de ácido (1,4-Dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxílico); diclorhidrato de ((*E*)-1-[Bis(4-fluorofenil)metil]-4-(3-fenil-2-propenil)piperazina); o (N-(2-Hidroxietil)-5Z,8Z,11Z,14Z-eicosatetraenamida); o (1-[4,4-Bis(4-fluorofenil)butil]-4-[4-cloro-3(trifluorometil)fenil]-4-piperidinol); Hidrato diclorhidrato metoxiacetato de ((1*S*,2*S*)-2-[2[[3-(2-Benzimidazolil)propil]metilamino]etil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1-isopropil-2-naftilo); o Spadina; o L-metionina; y/o metioninol.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “potenciador de TREK-1” se refiere a cualquier componente que potencia la actividad del flujo de potasio de un compuesto que activa directamente TREK-1, pero que no activa directamente TREK-1.

Es especialmente deseable que los productos de consumo para usar en la limpieza y el cuidado de la cavidad oral transmitan una sensación de frescura y limpieza, ya que esto proporciona 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 antisarro, a través de sus pautas de cuidado bucal. Sin embargo, la capacidad de formular una composición para el cuidado bucal aceptable para el consumidor plantea retos; dado que muchos de los componentes utilizados para transmitir un sabor, obtener un beneficio, o que forman parte de la base de la composición para el cuidado bucal agregan sabores y/o sensaciones no deseadas 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.

Además de los agonistas de TREK-1, las composiciones para el cuidado bucal de la presente invención pueden incluir uno o más de los siguientes componentes, tales como sales metálicas, edulcorantes, materiales de vehículo, agentes antimicrobianos, agentes reductores del mal aliento, agentes blanqueadores diferentes del peróxido de hidrógeno, tensioactivos, sabores, agentes antisarro, colorantes, estimulantes sensoriales, materiales de pulido abrasivos, materiales espesantes, humectantes y otros aditivos.

Los ingredientes activos y otros ingredientes útiles en la presente invención pueden clasificarse o describirse en la presente memoria en función de su ventaja cosmética y/o terapéutica 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.

Una sal de metal incluye sales de zinc, sales estannosas, sales de potasio, sales de cobre, sales de tipo bicarbonato de metal alcalino y combinaciones de las mismas. Las sales de metal tienen una amplia gama de funciones, desde agentes antimicrobianos hasta agentes de sensibilidad o amortiguadores. Las composiciones para el cuidado bucal de la presente invención pueden contener una sal de metal en una cantidad de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 11 %, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 7 %, o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, en peso total de la composición.

Es habitual tener un compuesto de tipo fluoruro presente en dentífricos y otras composiciones para el cuidado bucal en una cantidad suficiente para proporcionar una concentración de ion fluoruro en la composición de aproximadamente 0,0025 % a aproximadamente 5,0 % o de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 2,0 %, en peso de la composición para el cuidado bucal, para proporcionar eficacia anticaries. En la presente invención puede emplearse una amplia variedad de materiales que producen ion fluoruro como fuentes de fluoruro soluble. 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 Olafur, y muchas otras. Ejemplos de materiales que producen ion fluoruro adecuado se encuentran en la patente US-3.535.421 y en la patente US-3.678.154.

Las sales estannosas incluyen 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. Los dentífricos que contienen sales estannosas, especialmente fluoruro estannoso y cloruro estannoso,

se describen en US-5.004/597. Otras descripciones de sales estannosas se encuentran en US-5.578/293 y en US-5.281.410. Además de la fuente de ion estannoso, se pueden usar otros ingredientes para estabilizar el ion estannoso, como los ingredientes descritos en US-5.004/597 y US-5.578/293.

5 Las sales de zinc incluyen fluoruro de zinc, cloruro de zinc, yoduro de zinc, clorofluoruro de zinc, acetato de zinc, hexafluorozirconato de zinc, sulfato de zinc, lactato de zinc, tartrato de zinc, gluconato de zinc, citrato de zinc, malato de zinc, glicinato de zinc, pirofosfato de zinc, metafosfato de zinc, oxalato de zinc, fosfato de zinc, carbonato de zinc y combinaciones de los mismos.

10 Las sales de potasio incluyen nitrato de potasio, citrato de potasio, oxalato potasio, bicarbonato de potasio, acetato de potasio, cloruro de potasio y combinaciones de los mismos.

En determinadas realizaciones, 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.

15 Las sales bicarbonato de metal alcalino son solubles en agua y, salvo que estén estabilizadas, tienden a liberar dióxido de carbono en un sistema acuoso. El bicarbonato de sodio, también conocido como bicarbonato sódico alimentario, se puede usar como una sal bicarbonato de metal alcalino. La sal bicarbonato de metal alcalino también funciona como agente tamponador. Debido al pH en el que se amortiguan las sales bicarbonato de metal alcalino, la sal de bicarbonato puede estar en una fase separada de la fuente de ion estannoso. En algunas realizaciones, las composiciones para el cuidado bucal de la presente invención pueden contener de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 20 %, o de aproximadamente 5 % a aproximadamente 18 % de una sal de tipo bicarbonato de metal alcalino, en peso de la composición para el cuidado bucal.

20 Algunas sales metálicas que pueden utilizarse en la presente invención, tales como cloruro de cinc, citrato de cinc, gluconato de cobre y gluconato de cinc, también están asociadas con un sabor desagradable descrito como sabor a tierra, seco, terroso, metálico, ácido, amargo y astringente. Véase, por ejemplo, un artículo de Hu, Hongzhen, y col., en *Nature Chemical Biology* (2009), 5 (3), páginas 183190, titulado: Zinc Activates Damage-Sensing TRPA1 Ion Channels.

30 Los edulcorantes incluyen sacarina, cloro-sacarosa (sucralosa), estevioglucósidos, rebaudiósido A, rebaudiósido B, rebaudiósido C, rebaudiósido D, rebaudiósido E, rebaudiósido F, dulcósido B, rubusósido, estevia, esteviósido, acesulfamo K, xilitol, neohesperidina DC, alitamo, aspartamo, neotamo, alitamo, taumatina, ciclamato, glicirricina, mogrósido IV, mogrósido V, edulcorante Luo Han Guo, siamenósido, monatín y sus sales (monatín SS, RR, RS, SR), curculina, monelina, mabinlina, brazeína, hemandulcina, filodulcina, glicifilina, floridzina, trilobatina, baiyanósido, osladina, polipodósido A, pterocariósido A, pterocariósido B, mukuroziósido, flomisósido I, periandrina I, abrusósido A, ciclocariósido I, éster 1-metilico de N-[N-[3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)propil]-L- α -aspartil]-L-fenilalanina, éster 1-metilico de N-[N-[3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-3-metilbutil]-L- α -aspartil]-L-fenilalanina, N-[N-[3-(3-metoxi-4-hidroxifenil)propil]-L- α -aspartil]-L-fenilalanina, sales de los mismos y combinaciones de los mismos.

40 La rebiana es un estevioglucósido de Cargill Corp., Minneapolis, MN, que es un extracto de las hojas de la planta *Stevia rebaudiana* (de aquí en adelante "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 esteviolbósido. 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, esteviósido, esteviolbósido, 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 peso total de la composiciones para el cuidado bucal.

50 Los materiales de vehículo 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. Las composiciones para el cuidado bucal de la presente invención pueden incluir de aproximadamente 5 % a aproximadamente 80 %, en peso de la composición, de un material de vehículo. En determinadas realizaciones, las composiciones de la presente invención pueden contener materiales de vehículo en una cantidad de aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 %, en peso total de la composición para el cuidado bucal.

60 Los agentes antimicrobianos incluyen compuestos de amonio cuaternario. Los que son útiles en la presente invención pueden incluir, 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.

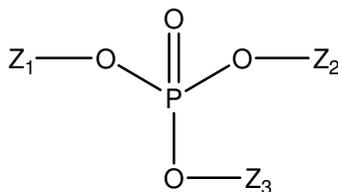
Son ejemplos de agentes antibacterianos de amonio cuaternario típicos bromuro de dodeciltrimetilamonio, cloruro de tetradecilpiridinio, bromuro de domifeno, cloruro de N -tetradecil4-etilpiridinio, bromuro de dodecildimetil-(2-fenoxietil)amonio, cloruro de bencildimetilestearilamonio, 5-amino-1,3-bis(2-etil-hexil)5-metil-hexahidropirimidina cuaternizada, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de metil bencetonio.

5 Otros compuestos de amonio cuaternario incluyen los compuestos de piridinio. Los ejemplos de compuestos de amonio cuaternario de piridinio incluyen bis[4-(R-amino)-1-piridinio]alcanos según se describe en US-4.206.215 y sales de haluro de cetilpiridinio y tetradecilpiridinio (es decir, cloruro, bromuro, fluoruro y yoduro).

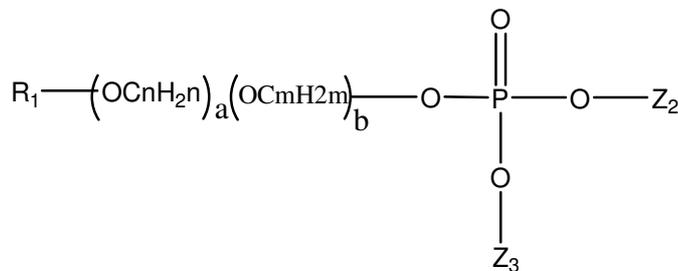
10 Las composiciones para el cuidado bucal de la presente invención también pueden incluir otros agentes antimicrobianos que incluyen agentes antimicrobianos no catiónicos tales como éteres difenólicos halogenados, compuestos fenólicos que incluyen fenol y sus homólogos, mono-alquil y poli-alquil halofenoles 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 US-2.946.725 y en US-4.051.234. Los ejemplos de otros agentes antimicrobianos incluyen clorhexidina y aceites saborizantes, tales como timol. Las composiciones de la presente invención pueden contener agentes antimicrobianos en una cantidad de aproximadamente 0,035 % o más, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,5 %, de aproximadamente 0,045 % a aproximadamente 1,0 %, o de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,10 %, en peso total de la composición para el cuidado bucal.

20 Los 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. Algunos agentes blanqueadores proporcionan una sensación de "ardor fresco" dentro de una composición para el cuidado bucal, por ejemplo, peróxidos y percarbonatos. Las composiciones de la presente invención pueden contener agentes blanqueadores en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, o de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 %, en peso total de la composición para el cuidado bucal.

30 Los tensioactivos pueden incluir tensioactivos aniónicos, tales como organofosfato, lo que incluye fosfatos de alquilo. Estos agentes tensioactivos de organofosfato presentan una fuerte afinidad por las superficies del esmalte y tienen suficiente propensión a la unión de superficie para desorber las proteínas de la película y permanecer fijados a las superficies del esmalte. Los ejemplos adecuados de compuestos de organofosfato incluyen monoésteres, diésteres 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, poliol o poliéter alcoxilado.



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



45 en donde R1 representa un grupo alquilo o alqueno 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 funcional protonada tal como alcanolamina, o un grupo R1-(OCnH2n)a(OCmH2m)b-. Ejemplos de agentes adecuados incluyen fosfatos de alquilo y alquilo (poli)alcoxi, tales como lauril fosfato; fosfato de PPG5 cetareth-10; fosfato de laureth-1; fosfato de laureth-3; fosfato

de laureth-9; fosfato de trilaureth-4; fosfato de PEG 9 C12-18; fosfato de dilaureth-10 sodio. En una realización, el alquilfosfato es polimérico. Los 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.

5 Los tensioactivos anfóteros o de ion híbrido útiles en la presente invención incluyen derivados de amonio cuaternario alifático, fosfonio y sulfonio, en los que los radicales alifáticos pueden ser de cadena lineal o ramificada y en los que uno de los sustituyentes alifáticos contiene de aproximadamente 8 a 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo hidrosoluble aniónico, p. ej., carboxilo, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Tensioactivos anfóteros adecuados incluyen tensioactivos de tipo betaina como los descritos en US-5.180.577, concedida a Polefka y col. Las alquildimetilbetaínas típicas incluyen decilbetaína o acetato de 2-(N-decil-N,N-dimetilamonio), coco betaína o acetato de 2-(N-coco-N, N-dimetilamonio), miristilbetaína, palmitylbetaína, laurilbetaína, cetilbetaína, cetilbetaína, estearilbetaína, etc. Los tensioactivos anfóteros útiles en la presente memoria incluyen adicionalmente tensioactivos de óxido de amina. Las amidobetaínas se ilustran mediante la cocoamidoetilbetaína, la cocoamidopropilbetaína (CAPB) y la lauramidopropilbetaína. Los sabores no deseables asociados con frecuencia a estos tensioactivos son jabonosos, amargos, de sustancia química o artificial.

15 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 polioli alcoxilados. Algunos ejemplos específicos son PEG-fosfato, PPG-fosfato, alquil-PPG-fosfato, PEG/PPG-fosfato, alquil-PEG/PPG-fosfato, PEG/PPG/PEG-fosfato, dipropilenglicol fosfato, PEG-glicerilfosfato, PBG (polibutilenglicol)-fosfato, PEG-ciclodextrinfosfato, PEG-fosfato de sorbitán, PEG-fosfato de alquilsorbitán, y PEG-fosfato de metilglucósido. Los fosfatos no poliméricos adecuados incluyen fosfato de alquilmonoglicérido, fosfato de alquilsorbitán, fosfato de alquilmetilglucósido, fosfatos de alquilsacarosa. Las impurezas en estos fosfatos pueden inducir una sensación de ardor. Las impurezas pueden incluir dodecanol, dodecanal, benzaldehído, y otros agonistas de TRPA1 o TRPV1.

25 Los tensioactivos catiónicos útiles en la presente invención incluyen derivados de compuestos de amonio cuaternario que tienen una cadena alquílica larga que contiene de aproximadamente 8 a 18 átomos de carbono tales como cloruro de lauril trimetilamonio, bromuro de cetil trimetilamonio, nitrito de coco alquiltrimetilamonio, fluoruro de cetil piridinio, etc. Se pueden utilizar haluros de amonio cuaternario que tienen propiedades detergentes, tales como los descritos en la patente 3.535.421. Ciertos tensioactivos catiónicos pueden también actuar como germicidas en las composiciones para el cuidado bucal descritas en la presente memoria.

35 Son ejemplos de algunos agentes saborizantes y componentes de agente saborizante que se pueden usar en composiciones para el cuidado bucal aceites de menta, gaulteria, aceite de clavo de olor, casia, salvia, aceite de perejil, mejorana, limón, naranja, propenilo guaetol, heliotropina, 4-cis-heptenal, diacetilo, acetato de metil-p-tert-butilfenilo, salicilato de metilo, salicilato de etilo, acetato de 1-mentilo, oxanona, α -irisona, cinamato de metilo, cinamato de etilo, cinamato de butilo, butirato de etilo, acetato de etilo, antranilato de metilo, acetato de iso-amilo, butirato de iso-amilo, caproato de alilo, eugenol, eucaliptol, timol, alcohol cinámico, octanol, octanal, decanol, decanal, alcohol feniletílico, alcohol bencílico, 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.

45 Los sabores están generalmente presentes en una cantidad de aproximadamente 0,4 % a aproximadamente 5 % o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 3 %, en peso total de la composición para el cuidado bucal.

50 Los agentes antisarro incluyen sales 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. El pirofosfato disódico dihidrogenado ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$), pirofosfato ácido de sodio, 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 son especies adicionales. 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 puede ser de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 15 %, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 %, o de aproximadamente 3 % a aproximadamente 8 %, en peso total de la composición para el cuidado bucal.

60 Los ejemplos de algunos colorantes que se pueden usar en las 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 determinadas realizaciones, la composición comprende colorante en una cantidad de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 0,1 % o de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,01 %, en peso de la composición para el cuidado bucal. Algunos colorantes proporcionan un sabor no deseable, por ejemplo, D&C Red No. 33. Los sabores no deseables asociados con frecuencia a este colorante son sabores metálicos, acres o químicos. Los colorantes están generalmente presentes en una cantidad de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,5 % en peso de la composición para el cuidado bucal.

65

Los estimulantes sensoriales también pueden formar parte de una composición para el cuidado bucal. Las moléculas estimulantes sensoriales, tales como agentes refrescantes, de calentamiento y de sensación de hormigueo, son útiles para transmitir señales al usuario. 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 tipo estimulante sensorial 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 isómero L es el que se encuentra más ampliamente en la naturaleza y es, típicamente, el que se conoce con el nombre de mentol de 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 de mentol (neomentol, isomentol y neoisomentol) tienen un olor y un sabor algo similares, pero no idénticos, por ejemplo tienen un olor y un sabor desagradable descrito como terroso, a alcanfor, a moho, etc. La mayor diferencia entre los isómeros está en su poder 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. Por ejemplo, se indica que el d-neomentol tiene un umbral de frescor de aproximadamente 25.000 ppb y el l-neomentol de aproximadamente 3.000 ppb. [R. Emberger and 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].

Entre los refrescantes sintéticos, muchos se derivan de o están relacionados estructuralmente con el mentol, por ejemplo, contienen la entidad ciclohexano, y se derivan con grupos funcionales que incluyen carboxamida, cetil, éster, éter y alcohol. Los ejemplos incluyen los compuestos de tipo 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 (1R*,2S*)-N-(4-Metoxifenil)-5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexanocarboxamida] y WS-14 (N-terc-butil-p-mentano-3-carboxamida). Los ejemplos de ésteres carboxílicos de mentano incluyen WS-4 y WS-30. Un ejemplo de un refrigerante sintético de carboxamida no relacionado estructuralmente con el mentol es la 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), comercializados todos ellos por Takasago Corp., Tokyo, Japón; 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 Symrise AG, Holzminden, Alemania y succinato de monomentilo con el nombre comercial Physcool de V. Mane FILS, Notre Dame, Francia. TK-10 como se describe en US-4.459.425. Otros derivados alcohólicos y etéricos del mentol se describen en GB-1.315.626 y en US-4.029.759; 5.608.119; y US-6.956.139. WS-3 y otros agentes refrescantes de carboxamida se describen en US-4.136.163; 4.150.052; 4.153.679; 4.157.384; 4.178.459 y US-4.230.688.

En la solicitud WO 2005/049553A1 se describen p-mentanocarboxamidas N-sustituidas incluidas N-(4-cianometilfenil)-p-mentanocarboxamida, N-(4-sulfamoilfenil)-p-mentanocarboxamida, N-(4-cianofenil)-p-mentanocarboxamida, N-(4-acetilfenil)-p-mentanocarboxamida, N-(4-hidroximetilfenil)-p-mentanocarboxamida y N-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-p-mentanocarboxamida. Otras p-mentanocarboxamidas N-sustituidas 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 éster etílico de N-((5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexil)carbonil)glicina y éster etílico de N-((5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexil)carbonil)alanina. Los ésteres de mentilo que incluyen los de aminoácidos tales como la glicina y la alanina se describen, p. ej., en EP-310.299 y en US-3.111.127; 3.917.613; 3.991.178; 5.703.123; 5.725.865; 5.843.466; 6.365.215; 6.451.844; y 6.884.903. Los derivados de cetil se describen, p. ej., en las patentes US-5.266.592; 5.977.166; y 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, incluidas 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 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, incluidas 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 y óxidos de fosfina como se indica en US-4.070.496.

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 vanillil amida; vanillil éter de ácido nonanoico; derivados de alquiléter de alcohol de vanillil, tales como vanillil etil éter, vanillil butil éter, vanillil pentil éter y vanillil hexil éter; alquiléteres de alcohol de isovanillil; alquiléteres de alcohol de etilvanillil; derivados de alcohol de veratril; derivados de alcohol bencilico sustituido; alquiléteres de alcohol bencilico sustituido; vainillina propilenglicol acetal; etilvanillina propilenglicol acetal; extracto de jengibre; aceite de jengibre; gingerol; zingerona; o combinaciones de los 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 para el cuidado bucal.

El material de pulido abrasivo puede ser cualquier material que no desgaste excesivamente la dentina. Las composiciones para el cuidado bucal de la presente invención pueden comprender material de pulido abrasivo en una cantidad de aproximadamente 6 % a aproximadamente 70 % o de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 %, en peso de la composición para el cuidado bucal. Los materiales de pulido abrasivo 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 en US-3.070.510. En determinadas realizaciones, si la composición oral o fase en forma de partículas 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.

Los materiales abrasivos dentales de sílice de diversos tipos se utilizan a menudo en composiciones para el cuidado bucal debido a su excepcional capacidad limpiadora y de pulido de los dientes sin deteriorar indebidamente el esmalte dental o la dentina. Los materiales de pulido abrasivos de sílice que se pueden utilizar en la presente invención, así como otros materiales abrasivos, tienen generalmente un tamaño de partículas promedio que oscila entre aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 30 μm o de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 15 μm . El material puede ser sílice o geles de sílice precipitada, tales como los xerogeles de sílice descritos en US-3.538/230 y US-3.862/307. Se pueden usar los xerogeles de sílice comercializados con el nombre comercial "Syloid" por W.R. Grace & Company, Davison Chemical Division, Augusta, GA. También se pueden usar materiales de sílice precipitada, tales como los comercializados por J. M. Huber Corporation, Edison, NJ, bajo el nombre comercial "Zeodent", especialmente la sílice que tiene la denominación "Zeodent 119". Los tipos de abrasivos dentales de tipo sílice útiles en las composiciones para el cuidado bucal de la presente invención se describen más detalladamente en US-4.340.583; y US-5.589.160; 5.603,920; 5.651,958; 5.658.553; y 5.716.601.

El material espesante o los aglutinantes se pueden usar para proporcionar una consistencia deseable a las composiciones para el cuidado bucal de la presente invención. Por ejemplo, cuando las composiciones para el cuidado bucal están en forma de dentífricos, geles bucales tópicos, enjuagues bucales, productos para dentaduras postizas, pulverizadores bucales, pastillas para la garganta, comprimidos orales o gomas de mascar, la cantidad y el tipo de material espesante dependerá de la forma del producto. Los materiales espesantes incluyen polímeros de carboxivinilo, carragenato, hidroxietilcelulosa y sales solubles en agua de éteres de celulosa, tales como carboximetilcelulosa de sodio e hidroxietilcelulosa de sodio. También pueden utilizarse gomas naturales, tales como goma karaya, goma xantano, goma arábica y goma tragacanto. Para mejorar aún más la textura, puede utilizarse silicato de magnesio y aluminio coloidal o sílice finamente dividida como parte del material espesante. Los materiales espesantes se pueden usar en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 15 % en peso de la composición para el cuidado bucal.

Los humectantes evitan que las composiciones para el cuidado bucal se endurezcan cuando son expuestas al aire y ciertos humectantes pueden también transmitir un sabor dulce deseable a las composiciones de dentífrico. Los humectantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen glicerina, sorbitol, polietilenglicol, propilenglicol, xilitol y otros alcoholes polihídricos comestibles. Las composiciones para el cuidado bucal de la presente invención pueden comprender humectantes en una cantidad de aproximadamente 0 % a aproximadamente 70 % o de aproximadamente 15 % a aproximadamente 55 %, en peso de la composición para el cuidado bucal.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitarla.

Cultivo celular

Se transfectan de forma estable células HEK-293 utilizadas en el ensayo con una versión truncada de secuencia de nucleótidos de TREK -1 de ratón (mTREK-1t) de Capital Biociencias (Rockville, MD). La secuencia real utilizada se muestra en la sec. con núm. de ident.: 1, y se basa en una secuencia de TREK-1 de ratón que se publicó el 2 de octubre de 1996 (Fink y col., The EMBO Journal vol. 15 n°. 24 pp. 6854-6862, 1996). Se cultivan células HEK-293 transfectadas con mTREK-1t (células mTREK-1t) en 18 ml de medio de cultivo que comprende DMEM de alto contenido en glucosa (modificación de Dulbecco del medio de Eagle), suplementado con 10 % de FBS (suero fetal bovino), 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de penicilina/estreptomina, y 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de G418 en un matraz de 75 cm^2 durante 2-3 días en una incubadora de cultivo celular de mamíferos con un ajuste a 37 $^{\circ}\text{C}$, 5 % CO_2 y 90 % de humedad. En determinadas realizaciones se puede utilizar una secuencia de TREK-1 que tiene al menos aproximadamente 70 % de identidad de secuencia con la secuencia de ADN de mTREK-1t.

Ensayo de potencial de membrana FLIPR

Para desprender las células de mTREK-1t, las células se lavaron una vez con 10 ml de PBS (solución salina tamponada con fosfato), y a continuación se desprendieron añadiendo 2 ml de solución al 0,05 % de tripsina-EDTA en un matraz de 75 cm² durante 1-2 minutos, seguido de la adición de 10 ml del medio de cultivo para inactivar la tripsina.

5 Las células se suspendieron en el medio de cultivo a un nivel de 800.000 células/ml y se introdujeron 50 µl de alícuotas de las células diluidas en cada pocillo de una placa de 96 pocillos.

Las placas con las células se colocaron en la incubadora para cultivos celulares de mamífero durante dieciséis horas, con un ajuste de 37 °C, 5 % de CO₂ y 90 % de humedad.

10 A cada pocillo, se añadieron 50 µl del tinte indicador de potencial de membrana (R8126 de Molecular Devices – Sunnyvale, California).

15 Al cabo de 15-30 minutos de incubación a temperatura ambiente y en la oscuridad, las placas con células se transfirieron a un instrumento FLIPR-Tetra (Molecular Devices, Sunnyvale, CA).

20 Después de registrar el valor de fluorescencia base, se añadieron 20 µl de los compuestos objeto de ensayo de potencial activador (que tienen de forma típica un intervalo de concentración de 100 µM a 1 mM) a los pocillos de las placas con células que contenían las células de mTREK-1t, y se registró el cambio de fluorescencia utilizando un sistema de análisis celular de alto rendimiento FLIPR Tetra® High de Sistema de Molecular Devices, Sunnyvale, CA.

Se usó ácido araquidónico Tocrisolve™ (1 mM) como control positivo para la activación de mTREK-1t.

25 El tampón de ensayo se usó como control negativo.

La señal de fluorescencia se registró automáticamente cada 2 segundos durante 3,5 minutos. El filtro de emisión FLIPR usado en el ensayo tenía un paso de banda de 540-590 nm con excitación a 490 nm. Los resultados se expresaron como un porcentaje de la señal de fluorescencia del control positivo (activación).

30 Ejemplo 1

35 Para determinar los agonistas de TREK-1 más eficaces se sometieron a ensayo 246 compuestos Generally Recognized as Safe (Generalmente reconocidos como seguros - GRAS) utilizando el ensayo del potencial de membrana FLIPR, en porcentaje de actividad con respecto a nitrato de potasio, ya que el nitrato de potasio es un sustancia activa que se usa habitualmente para reducir la sensibilidad dental, y las moléculas que se comporten como lo hace en TREK-1 serían buenas candidatas para reducir la sensibilidad dental. A continuación, en la Tabla 1 se muestran agonistas del canal de TREK-1.

Tabla 1

40

Muestras	Fluorescencia por concentración de muestra				
	50 mM	400 µM	200 µM	100 µM	50 µM
1,2-Dimetoxi 4-propenilbenceno		73,3	29,06	10,47	5,19
gamma-dodecalactona		65,83	18,74	3,41	1,77
gamma-tetradecalactona		15,89	9,82	3,54	3,21
4-Metil-2-fenil-2-pental		70,07	52,14	27,14	16,52
Ácido 4-etiloctanoico		108,58	77,26	44,56	31
2-Isopropil-5-metil-2-hexenal		68,37	46,26	21,15	11,08
Ácido 4-metilnonanoico		89,95	79,94	38,53	24,78
Trans-2-decenal		94,02	33,31	10,6	8,41
2-Fenilfenol		49,77	12,89	0,85	0,35
Nitrato potásico	100				

45 Los datos de la Tabla 1 muestran que las siguientes moléculas analizadas a 400 µM proporcionan una actividad superior en 50 % o más que el agonista de TREK-1 nitrato de potasio: 1,2-dimetoxi-4-propenilbenceno; gamma-dodecalactona; 4-Metil-2-fenil-2-pental; Ácido 4-etiloctanoico; 2-Isopropil-5-metil-2-hexenal; Ácido 4-metilnonanoico; Trans-2-decenal; y 2-fenilfenol. Se usó una actividad de 50 % o mayor, ya que todo lo que sea al menos la mitad de bueno que un agonista estándar se considera un buen candidato, especialmente cuando la concentración usada es significativamente inferior a la del agonista estándar. Aquí 400 µM para los agonistas descubiertos, frente a 50 mM para el nitrato de potasio.

50 Ejemplo 2

5 A continuación, en la Tabla 2, se muestran moléculas habitualmente utilizadas como plastificantes en la producción de recipientes y no utilizadas fácilmente como componentes de sabor, pero que mostraron actividad frente a TREK-1. El nivel de actividad mostrado en la Tabla 2 representa el porcentaje de actividad con respecto a 100 % con nitrato de potasio 50 mM, que se midió utilizando el ensayo de potencial de membrana FLIPR. Por lo tanto, fue sorprendente hallar que tres de ellas proporcionan actividad frente a TREK-1 con al menos 50 % de nivel de nitrato de potasio:fosfato de tributilo; adipato de dioctilo y fosfato de bis(2-etilhexilo).

Tabla 2

Muestra conc.	Muestras/nivel de actividad							
	Nitrato de potasio 50 mM	Citrato de trietilo	Adipato de diisopropilo	Fosfato de tributilo	Citrato de acetil tributilo	Adipato de dipropil	Adipato de dioctilo	Fosfato de bis(2-etilhexilo)
0,505 %	100							
0,0330 %		17,22	30,39	69	23,97	12,16	132,32	109,75
0,0167 %		13,42	14,84	30,74	14,09	2,66	77,39	84,83
0,0083 %		6,17	6,59	13,52	5,89	0,51	38,92	43,09
0,0042 %		3,67	3,56	9,41	2,5	0	22,95	26,65
0,0021 %		2,98	3,43	9,28	3,06	0	18,05	20,49
0,0010 %		1,7	1,38	8,75	0,48	0	13,66	13,39
0,0005 %		4,06	1,31	8,34	2,69	0	8,93	5,92

10 Como se muestra en la Tabla 2, el adipato de dioctilo y el fosfato de bis (2-etilhexilo) a un nivel de 0,0167 % mostraron una actividad de más del 70 % con respecto a la del nitrato de potasio. Para una concentración de muestra de 0,033 %, estas dos moléculas tenían una actividad mayor frente a TREK-1 que el nitrato de potasio y de forma típica todo lo que en términos de agonista estándar se comporte la mitad de bien se considera un buen candidato, especialmente cuando la concentración utilizada es significativamente menor que la del agonista estándar. En este caso 50 mM (0,505 %) de nitrato de potasio frente a 0,0167 % y 0,033 % para los agonistas.

Ejemplo 3

20 A continuación, en la Tabla 3, se muestra el porcentaje de actividad de TREK-1 de los aceites de menta verde y gaulteria y los componentes de cada uno, con respecto al nitrato de potasio, que se determinó usando el ensayo de potencial de membrana FLIPR.

Tabla 3

Muestras	Concentración de muestra							
	50 mM	0,0333 %	0,0167 %	0,0083 %	0,0042 %	0,0021 %	0,0010 %	0,0005 %
Nitrato potásico	100							
Aceite de clavo de olor		38,82	9,6	0	0	0	0	0
Eugenol		45,6	8,61	0,53	0	0	0	0
L-Carvona		98,65	24,1	9,51	2,03	2,7	0,97	1,85
Aceite natural de menta verde		78,7	29,04	10,56	4,51	2,92	1,91	2,82
Cassia sintética		56,25	21	10,32	5,24	4,46	1,67	2,25
Salicilato de metilo		29,43	17,4	8,31	4,94	2,66	2,33	2,35
Aceite de gaulteria china		34,65	17,51	9,08	3,91	3,19	2,98	3,16
Timol		65,22	31,4	6,73	4,09	3,86	4,82	4,57
L-Mentol		29,12	10,29	4,21	2,08	2,14	2,5	2,81

30 Los resultados de la Tabla 3 muestran que los aceites de menta verde y de gaulteria tienen una mayor actividad que el L-mentol solo, y los aceites contienen ingredientes que pueden ser moduladores positivos de L-mentol y/o tener actividad frente a TREK-1 por sí mismos.

Ejemplo 4

35 Para el Ejemplo 4 (Tabla 4) un panel de catorce panelistas evaluó el perfil sensorial experimentado después del cepillado con un dentífrico que contiene niveles elevados de mentol durante dos minutos, seguido de aclarado con 15 ml de agua corriente de forma típica durante 5-20 segundos. Los panelistas se cepillaron los dientes con 1,5 gramos de un dentífrico

ES 2 802 280 T3

de prueba (que contiene altos niveles de mentol; muestras 4B-4I) o de control (sin mentol; muestra 4A) durante 36 segundos y a continuación lo expectoraron. Las formulaciones de dentífrico (de control y de alto contenido en L-Mentol) se muestran a continuación en la Tabla 4. Los dentífricos se elaboraron usando métodos convencionales, tales como los métodos descritos en US-5.939.052 y se muestran a continuación con cantidades en % en peso de la composición total.

5

Tabla 4

Componentes	Muestras								
	4A	4B	4C	4D	4E	4F	4G	4H	4I
	Cantidades de componentes por muestra								
Solución de color FD&C Blue n.º 1	0,045 %	0,045 %	0,045 %	0,045 %	0,045 %	0,045 %	0,045 %	0,045 %	0,045 %
Fluoruro sódico	0,243 %	0,243 %	0,243 %	0,243 %	0,243 %	0,243 %	0,243 %	0,243 %	0,243 %
CARBÓMERO 956	0,300 %	0,300 %	0,300 %	0,300 %	0,300 %	0,300 %	0,300 %	0,300 %	0,300 %
Sacarina sódica	0,300 %	0,300 %	0,300 %	0,300 %	0,300 %	0,300 %	0,300 %	0,300 %	0,300 %
Fosfato sódico, monobásico, monohidratado	0,419 %	0,419 %	0,419 %	0,419 %	0,419 %	0,419 %	0,419 %	0,419 %	0,419 %
Dióxido de titanio	0,525 %	0,525 %	0,525 %	0,525 %	0,525 %	0,525 %	0,525 %	0,525 %	0,525 %
Carboximetilcelulosa de sodio	0,800 %	0,800 %	0,800 %	0,800 %	0,800 %	0,800 %	0,800 %	0,800 %	0,800 %
Aroma a menta verde	1,000 %	1,000 %	1,000 %	1,000 %	1,000 %	1,000 %	1,000 %	1,000 %	1,000 %

Componentes	Muestras								
	4A	4B	4C	4D	4E	4F	4G	4H	4I
	Cantidades de componentes por muestra								
Mentol añadido	0 %	0,25 %	0,5 %	0,75 %	1,0 %	1,25 %	1,5 %	1,75 %	2,0 %
Fosfato sódico tribásico dodecahidrato	1,100 %	1,100 %	1,100 %	1,100 %	1,100 %	1,100 %	1,100 %	1,100 %	1,100 %
Solución al 28 % de laurilsulfato de sodio	4,000 %	4,000 %	4,000 %	4,000 %	4,000 %	4,000 %	4,000 %	4,000 %	4,000 %
Sílice, tipo dental, NF (Zeodent 119)	15,000 %	15,000 %	15,000 %	15,000 %	15,000 %	15,000 %	15,000 %	15,000 %	15,000 %
SOLUCIÓN DE SORBITOL LRS USP	54,673 %	54,673 %	54,673 %	54,673 %	54,673 %	54,673 %	54,673 %	54,673 %	54,673 %
Agua purificada, USP, PhEur, JP, JSCI	C.S.*	C.S.*	C.S.*	C.S.*	C.S.*	C.S.*	C.S.*	C.S.*	C.S.*

* QS se refiere al término *quantum sufficit*, que significa la cantidad que es suficiente, donde el resto que queda por cubrir en la fórmula se cubre con esta sustancia.

10

A continuación, en la Tabla 5, se muestra una sensación de ardor fresco percibida procedente de diversos niveles de mentol en un saborizante de menta verde que contiene L-carvona. Catorce panelistas se cepillaron los dientes por separado durante dos minutos con cada uno de los dentífricos (4A-4I) y los evaluaron por separado según una sensación de ardor fresco. Después de expectorar, los panelistas se aclararon la boca con 15 ml de agua del grifo, como harían durante el cepillado normal, de forma típica 5-20 segundos a temperatura ambiente (temperatura media de 68 °F). Los catorce panelistas comenzaron a evaluar la medición de la sensación de ardor fresco en la boca durante el cepillado y después de la expectoración y el aclarado con agua en el transcurso de 20 minutos. Evaluaron la sensación de ardor fresco en la boca y en los labios 0 minutos después del aclarado, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos y 20 minutos después del aclarado. Cada panelista asignó una sensación de ardor fresco de 0 (sin sensación) a 60 (la mayor intensidad de sensación). En cada evaluación, se indicó a los panelistas que respirasen con los labios fruncidos y evaluaran la sensación de frescor global, durante al menos una aspiración completa. En esta prueba, se determinó un valor numérico de 7,5 (se determinó que este número era significativo en términos de correlación con la respuesta del panelista). Una clasificación de 7,5 o mayor significa que el panelista tendrá alguna percepción del atributo, por ejemplo, un sabor amargo o sensación de frescor, lo que indica una sensación perceptible por el consumidor significativa. Las diferencias de menos de 7,5 pero superiores a 5,0 indican la tendencia de los datos en cuanto a un determinado atributo.

15

20

25

Tabla 5

	Muestras								
	4A	4B	4C	4D	4E	4F	4G	4H	4I
Momentos de evaluación	Sensación percibida de ardor fresco								
En la boca	31,1	33,0	37,1	36,9	40,9	40,0	42,5	40,4	44,4

0 min después del aclarado	33,3	33,6	38,0	38,2	41,9	40,5	44,1	42,3	46,1
5 min después del aclarado	21,3	22,1	31,0	28,3	32,0	31,8	35,1	35,1	38,1
10 min después del aclarado	7,4	13,3	21,0	12,8	21,6	20,4	25,9	26,9	29,9
15 min después del aclarado	2,8	6,0	10,0	6,3	14,5	10,9	12,1	14,7	19,5
20 min después del aclarado	1,8	2,9	7,1	3,3	5,8	4,5	7,2	7,5	8,8

5 Como se muestra en la Tabla 5, la sensación de ardor fresco aumenta significativamente para los dentífricos que contienen > 0,25 % de mentol añadido (muestras 4B-4I). La sensación de ardor fresco fue significativamente más alta para el mentol añadido al 0,5 % y las formulaciones de mayor nivel (muestras 4C-4I) para el sabor de menta verde en comparación con la formulación de control (muestra 4A) que contenía el sabor de menta verde sin el mentol adicional. La sensación de ardor fresco para las formulaciones de menta verde, como se muestra en la Tabla 5, los productos 4B a 4I, fue significativamente elevada durante 10-20 minutos tras el aclarado con agua.

10 Se consideró que la sensación de ardor fresco era inducida por la activación de TRPA1. En la literatura se indica que las neuronas que expresan TRPA1 también puede expresar TRPM8 y TREK-1 (Zapia, y col., Pain. 2014 Jun 3. pii: S0304-3959(14)00263-2). También se ha demostrado que TREK-1 desempeña un papel en la modulación del dolor por calor asociado con TRPV1, pues está localizado conjuntamente con TRPV1 (Alloui y col., EMBO J. Jun 7, 2006; 25(11): 2368–2376). Se cree que la intensidad del dolor asociada con la activación de TRPA1 y TRPM8 debida a una sensación de frío excesiva y demasiado rápida se modula mediante el receptor de TREK-1, por ejemplo, en situaciones como un dolor de cabeza ocasionado por comer helado demasiado deprisa. Los datos de la Tabla 5 muestran que la rápida aparición de una
15 sensación de ardor fresco, como se muestra en las muestras 4B a 4I, es igual al control de sabor (muestra 4A) durante los primeros 5 minutos después de la aplicación, siendo equivalente a un 2,0 % adicional de mentol. Se considera que la L-carvona de la menta verde activa TREK-1 modulando el dolor asociado con la señal de ardor fresco y, por lo tanto, el panelista no evaluó los productos con alto nivel de mentol como mucho mayores en términos de sensación de ardor fresco, hasta que la activación del canal de potasio desapareció al cabo de y después de 10 minutos tras el uso.

25 Las dimensiones y valores descritos en la presente memoria no deben entenderse como estrictamente limitados a los valores numéricos exactos indicados. Sino que, salvo que se indique lo contrario, debe considerarse que cada dimensión significa tanto el valor indicado como un intervalo funcionalmente equivalente en torno a ese valor. Por ejemplo, se pretende que una dimensión descrita como “40 mm” signifique “aproximadamente 40 mm.”

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición para la higiene personal que comprende un agonista de TREK-1 para usar en la reducción de la sensibilidad dental y/o las molestias orales, en donde el agonista de TREK-1 es uno o más de fosfato de tributilo; adipato de dioctilo o fosfato de bis(2-etilhexilo).
- 10 2. La composición para la higiene personal para usar según la reivindicación 1, en donde la composición para la higiene personal es una composición para el cuidado bucal, preferiblemente en donde la composición para el cuidado bucal es una tira (10) para el cuidado bucal que comprende una tira de material (12) y una sustancia (14) para el cuidado bucal.
- 15 3. La composición para la higiene personal para usar según la reivindicación 2, en donde el agonista de TREK-1 está presente en la sustancia (14) para el cuidado bucal, preferentemente en donde la sustancia (14) para el cuidado bucal también comprende al menos uno de ácido oxálico, sal potásica de ácido oxálico, peróxido de hidrógeno, peróxido de carbamida, fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio, pirofosfato, clorhexidina, polifosfato, triclosán, o enzimas.
- 20 4. La composición para la higiene personal para usar según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agonista de TREK-1 está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,8 % con respecto al peso total de la composición para la higiene personal.
5. La composición para la higiene personal para usar según la reivindicación 1, en donde la composición para la higiene personal comprende una sal de potasio.
- 25 6. La composición para la higiene personal para usar según la reivindicación 5, en donde la sal de potasio es al menos uno de entre el oxalato potásico o el nitrato de potasio.

