

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 936 608**

51 Int. Cl.:

A61K 8/34 (2006.01)

A61K 8/37 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

A61K 8/92 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2018** **PCT/EP2018/084467**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2019** **WO19121193**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2018** **E 18826537 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2022** **EP 3658109**

54 Título: **Composiciones refrescantes y potenciadoras del sabor**

30 Prioridad:

21.12.2017 WO PCT/CN2017/117692

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

21.03.2023

73 Titular/es:

**FIRMENICH SA (100.0%)
P.O. Box 239, 1, route des Jeunes
1211 Geneva 8, CH**

72 Inventor/es:

**KIZILBASH, MUHAMMAD A.;
OUYANG, QINGBO;
YUAN, WENJI y
HAINES, JAN THOMAS**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 936 608 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 refrescantes y potenciadoras del sabor

Campo de la invención

Los diversos aspectos presentados en la presente memoria se refieren a las composiciones refrescantes y potenciadoras del sabor, y a su uso.

Antecedentes

Los consumidores usan productos de cuidado bucal tales como dentífricos y colutorios como parte de sus regímenes de higiene bucal. Los productos de higiene bucal pueden aportar a los consumidores beneficios tanto terapéuticos como cosméticos. Los beneficios terapéuticos incluyen la prevención de la caries, que se suele llevar a cabo mediante el uso de diversas sales de flúor; la prevención de la gingivitis mediante el uso de un agente antimicrobiano tal como el triclosán, el fluoruro de estaño o los aceites esenciales; o el control de la hipersensibilidad mediante el uso de ingredientes tales como el cloruro de estroncio o el nitrato de potasio. Entre los beneficios cosméticos que aportan los productos de cuidado bucal se incluyen el control de la formación de placa y sarro, la eliminación y prevención de manchas dentales, el blanqueamiento dental, el refrescamiento del aliento y la mejora general de la impresión de la sensación en la boca, que se puede caracterizar en términos generales como estética de la sensación en la boca. El sarro y la placa junto con factores ambientales y de comportamiento conducen a la formación de manchas dentales, lo que afecta significativamente al aspecto estético de los dientes. Entre los factores conductuales y ambientales que contribuyen a la propensión a las manchas dentales se encuentran el consumo habitual de café, té, refrescos de cola o tabaco, y también el uso de determinados productos bucales que contienen ingredientes que favorecen las manchas, tales como los antimicrobianos catiónicos y las sales metálicas.

En consecuencia, el cuidado bucal diario en el hogar requiere productos con múltiples ingredientes que actúen por diferentes mecanismos para proporcionar la gama completa de beneficios terapéuticos y estéticos, que incluyen anticaries, antimicrobianos, anti gingivitis, antiplaca, anticalcáreo y antierosión, así como antiolor, refresco bucal, eliminación de manchas, control de manchas y blanqueamiento dental. Con frecuencia es necesario combinar activos y aditivos, muchos de los cuales tienen el inconveniente de provocar una estética negativa durante su uso, en particular sabores y sensaciones desagradables y fomento de las manchas. El sabor desagradable y las sensaciones bucales se han descrito con uno o más aspectos amargos, metálicos, astringentes, salados, adormecedores, urticantes, quemantes, punzantes e incluso irritantes. Los ingredientes típicos para el cuidado bucal que se asocian a estos negativos estéticos incluyen agentes antimicrobianos tales como el cloruro de cetilpiridinio, la clorhexidina y las sales de estaño y cinc; agentes blanqueadores de dientes tales como los peróxidos; agentes antisarro tales como el pirofosfato, el tripolifosfato y el hexametáfosfato; y excipientes tales como el bicarbonato de sodio y los tensioactivos.

Para mitigar los aspectos estéticos negativos de estos ingredientes, los productos de cuidado bucal se suelen formular con agentes aromatizantes, edulcorantes y refrigerantes para que tengan el mejor sabor posible y proporcionen una experiencia agradable. En particular, es deseable que los productos para el cuidado bucal proporcionen una refrescante sensación de frescor durante y después de su uso.

Por consiguiente, en algunos aspectos, la presente divulgación proporciona composiciones para el cuidado bucal que comprenden un sistema de sabor que comprende compuestos refrescantes combinados con uno o más compuestos que potencian el sabor, la sensación refrescante y de enfriamiento proporcionada por el compuesto refrescante. En algún aspecto, la potenciación es el inicio, la intensidad o el impacto y/o la duración del sabor, la sensación refrescante y de enfriamiento.

Sumario

Un aspecto presentado en la presente memoria, proporciona una composición, que comprende:

- a. al menos un compuesto de enfriamiento; y
- b. al menos un agente potenciador que comprenda una mezcla de acetato de metilo y al menos otro agente potenciador seleccionado del grupo formado por: (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato, n-(1-propilbutil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida, floretina, ácido ferúlico, un ácido ciclohexanocarboxílico, una mezcla que comprende (+)-4-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, (+)-4-(2,3-dihidroxi-3-metilbutoxi)-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, 5,7-dimetoxi-2H-cromen-2-ona, y (+)-9-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-4-metoxi-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, al menos un polimetoxiflavonoide, 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona, y combinaciones de los mismos; en el que la mezcla está presente en la composición en una cantidad suficiente para aumentar la intensidad del sabor del al menos un compuesto de enfriamiento y aumentar la intensidad de la sensación de enfriamiento del al menos un compuesto de enfriamiento, cuando un sujeto entra en contacto con la composición, y en el que la cantidad suficiente de la mezcla es de 0,02 a 10.000 ppm.

Un aspecto presentado en la presente memoria proporciona una composición para el cuidado bucal que comprende

- a) la composición de acuerdo con algunos aspectos presentados en la presente memoria; y
- b) un portador aceptable para uso oral.

En un aspecto, el al menos un compuesto de enfriamiento se selecciona del grupo que consiste en: mentol, mentona, isopulegol, N-etil p- mentanecarboxamida (WS-3), N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida (WS-23), N-[[5-metil-2-(isopropil)ciclohexil]carbonil]glicinato de etilo, lactato de mentilo, acetal de glicerina de mentona (Frescolat® MGA), succinato de mono-mentilo (Physcool®), glutarato de mono-mentilo, O-mentilglicerina (CoolAct® 10) y 2-sec-butilciclohexanona (Freskomenthe®), mentano, alcanfor, pulegol, cineol, aceite de menta, aceite de menta piperita, aceite de menta verde, aceite de eucalipto, 3-1-mentoxipropano-1,2-diol, 3-1-mentoxi-2-metilpropano-1,2-diol, p-mentano-3,8-diol, 2-1-mentoxietano-1-ol, 3-1-mentoxipropano-1-ol y 4-1-mentoxibutano-1-ol.

En un aspecto, la cantidad suficiente del al menos un agente potenciador es de 0,2 a 20 ppm.

En un aspecto, la cantidad suficiente de la mezcla es de 0,2 a 20 ppm.

En un aspecto, la proporción entre el acetato de metilo y el al menos otro agente potenciador en la mezcla es de 1:0,0001 a 1:1.

En un aspecto, la relación entre el acetato de metilo y el al menos otro agente potenciador en la mezcla es de 1:0,005 a 1:0,1.

En un aspecto, la mezcla comprende acetato de metilo y 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona.

Un aspecto presentado en la presente memoria proporciona un procedimiento,

en el que el procedimiento proporciona una sensación de frescor a un sujeto que lo necesita, en el que el procedimiento comprende poner en contacto al sujeto con una composición de acuerdo con algunos aspectos presentados en la presente memoria, en el que el procedimiento aumenta la intensidad del efecto de enfriamiento del al menos un compuesto de enfriamiento percibido por el sujeto, en comparación con la intensidad del efecto de enfriamiento percibido por un sujeto en contacto con una composición que carece del al menos un agente potenciador, y en el que el procedimiento aumenta la intensidad del sabor del al menos un compuesto refrescante percibido por el sujeto, en comparación con la intensidad del sabor del al menos un compuesto refrescante percibido por un sujeto en contacto con una composición que carece del al menos un agente potenciador.

Un aspecto presentado en la presente memoria proporciona un procedimiento,

en el que el procedimiento proporciona una sensación de frescor a un sujeto que lo necesita, en el que el procedimiento comprende poner en contacto al sujeto con un producto de acuerdo con algunos aspectos presentados en la presente memoria, en el que el procedimiento aumenta la intensidad del efecto refrescante del al menos un compuesto refrescante percibido por el sujeto, en comparación con la intensidad del efecto refrescante percibido por un sujeto en contacto con un producto que carece del al menos un agente potenciador, y en el que el procedimiento aumenta la intensidad del sabor del al menos un compuesto refrescante percibido por el sujeto, en comparación con la intensidad del sabor del al menos un compuesto refrescante percibido por un sujeto en contacto con un producto que carece del al menos un agente potenciador.

Descripción detallada

En la siguiente descripción, se hace referencia a formas de realización específicas que se pueden poner en práctica, lo que se muestra a modo de ilustración. Estas realizaciones se describen en detalle para permitir a los expertos en la técnica poner en práctica la invención en la presente memoria descrita, y se debe entender que se pueden usar otras realizaciones y que se pueden efectuar cambios lógicos sin apartarse del alcance de los aspectos presentados en la presente memoria. Por lo tanto, la siguiente descripción de las realizaciones de ejemplo no se debe tomar en un sentido limitado, y el alcance de los diversos aspectos presentados en la presente memoria se define por las reivindicaciones adjuntas.

El Resumen se proporciona para permitir al lector determinar rápidamente la naturaleza y esencia de la divulgación técnica. El Resumen se presenta en el entendimiento de que no se usará para interpretar o limitar el alcance o el significado de las reivindicaciones.

La presente divulgación proporciona productos de cuidado personal destinados al uso en la cavidad bucal y composiciones de sabor para su uso en dichos productos de cuidado personal, que comprenden compuestos refrescantes combinados con uno o más compuestos que potencian el sabor y la sensación refrescante y refrescante proporcionada por los compuestos refrescantes.

En aspectos alternativos, la presente divulgación proporciona artículos aromatizados y composiciones aromatizantes para su uso en dichos artículos aromatizados, que comprenden compuestos de enfriamiento combinados con uno o

más compuestos que potencian el sabor y la sensación refrescante y refrescante proporcionada por los compuestos de enfriamiento.

Un artículo aromatizado incluye, por ejemplo, un producto alimenticio (por ejemplo, una bebida), un edulcorante tal como un edulcorante natural o un edulcorante artificial, una composición farmacéutica, un suplemento dietético, un nutracéutico, una composición higiénica dental y un producto cosmético. El artículo aromatizado puede contener además un saborizante.

En algunos aspectos, el artículo aromatizado es un producto alimenticio que incluye, por ejemplo, pero no se limita a, frutas, verduras, zumos, productos cárnicos tales como jamón, beicon y salchichas, ovoproductos, concentrados de frutas, gelatinas y productos similares a la gelatina tales como mermeladas, jaleas, conservas y similares, productos lácteos tales como helados, nata agria y sorbetes, glaseados, jarabes, incluida la melaza, productos de maíz, trigo, centeno, soja, avena, arroz y cebada, carnes de frutos secos y productos a base de frutos secos, pasteles, galletas, dulces tales como caramelos, chicles, gotas con sabor a fruta y chocolates, chicles, caramelos de menta, cremas, tartas y panes.

En algunos aspectos, el producto alimenticio es una bebida que incluye, por ejemplo, pero no se limita a, café, té, refrescos carbonatados, tales como COCA COLA y PEPSI, refrescos no carbonatados y otras bebidas de frutas, bebidas deportivas tales como GATORADE y bebidas alcohólicas como tales cervezas, vinos y licores.

Un artículo aromatizado también puede incluir productos envasados preparados, tales como mezclas de sabores granuladas, que tras su reconstitución con agua proporcionan bebidas no carbonatadas, mezclas de pudding instantáneo, café y té instantáneos, blanqueadores de café, mezclas de leche malteada, alimentos para mascotas, piensos para ganado, tabaco y materiales para aplicaciones de repostería, tales como mezclas de repostería en polvo para la preparación de panes, galletas, pasteles, tortitas, rosquillas y similares.

Un artículo aromatizado también puede incluir alimentos y bebidas dietéticos o bajos en calorías que contengan poca o ninguna sacarosa. Los artículos aromatizados también pueden incluir condimentos tales como hierbas, especias y condimentos, potenciadores del sabor (por ejemplo, glutamato de monosodio), edulcorantes dietéticos y edulcorantes líquidos.

En algunos aspectos, el artículo aromatizado es una composición farmacéutica, un suplemento dietético, un nutracéutico, una composición higiénica dental o un producto cosmético.

Las composiciones para la higiene dental son conocidas en el arte e incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, una pasta de dientes, un enjuague bucal, un enjuague para la placa, una seda dental, un analgésico dental (tal como ANBESOL), un pulidor dental, un gel dental, un spray dental, un polvo dental, y similares. En algunos aspectos, la composición de higiene dental incluye un edulcorante natural. En algunos aspectos, la composición de higiene dental incluye más de un edulcorante natural. En algunos aspectos, la composición de higiene dental incluye un edulcorante sintético. En algunos aspectos, la composición de higiene dental incluye más de un edulcorante sintético. En algunos aspectos, la composición de higiene dental incluye sacarosa y jarabe de maíz, o sacarosa y aspartamo.

En algunos aspectos, un producto cosmético incluye, por ejemplo, pero sin limitarse a ello, una crema facial, una barra de labios, un brillo de labios y similares. Otros productos cosméticos adecuados para esta divulgación incluyen un bálsamo labial, tales como los Bálsamos Labiales CHAPSTICK o BURT'S BEESWAX.

En consecuencia, algunos aspectos presentados en la presente memoria proporcionan una composición, que comprende:

- a. al menos un compuesto de enfriamiento; y
- b. al menos un agente potenciador que comprenda una mezcla de acetato de metilo y al menos otro agente potenciador seleccionado del grupo formado por: (+)-metil(1R)-cis -3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato, n-(1-propilbutil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida, floretina, ácido ferúlico, un ácido ciclohexanocarboxílico, una mezcla que comprende (+)-4-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, (+)-4-(2,3-dihidroxi-3-metilbutoxi)-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, 5,7-dimetoxi-2H-cromen-2-ona, y (+)-9-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-4-metoxi-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, al menos un polimetoxiflavonoide, 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona, y combinaciones de los mismos; en el que la mezcla está presente en la composición en una cantidad suficiente para aumentar la intensidad del sabor del al menos un compuesto de enfriamiento y aumentar la intensidad de la sensación de enfriamiento del al menos un compuesto de enfriamiento, cuando un sujeto entra en contacto con la composición, y en el que la cantidad suficiente de la mezcla es de 0,02 a 10.000 ppm.

En algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un agente potenciador es de 1 a 10.000 ppm.

En algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un agente potenciador es de 50 a 5.000 ppm.

En algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un agente potenciador es de 100 a 2.000 ppm.

En algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un agente potenciador es de 0,1 a 1.000 ppm.

En algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un agente potenciador es de 0,02 a 100 ppm.

En algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un agente potenciador es de 0,2 a 20 ppm.

[illegible]

En algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un agente potenciador es 0,02, o 0,04, o 0,06, o 0,08, o 0,10, o 0,20, o 0,30, o 0,40, o 0,50, o 0,60, o 0,70, o 0,80, o 0,90, o 1, o 2, o 3, o 4, o 5, o 6, o 7, o 8, o 9, o 10, o 20, o 30, o 40, o 50, o 60, o 70, o 80, o 90, o 100, o 200, o 300, o 400, o 500, o 600, o 700, o 800, o 900, o 1.000, o 2.000, o 3.000, o 4.000, o 5.000, o 6.000, o 7.000, o 8.000, o 9.000, o 10.000 ppm.

Al menos un agente potenciador es acetato de metilo. En algunos aspectos, la cantidad suficiente del acetato de metilo es de 0,00001 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente del acetato de metilo es de 0,005 a 0,5% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente del acetato de metilo es de 0,00 al 0,2% de la composición.

En algunos aspectos, la cantidad suficiente de acetato de metilo es de 0,00002 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente del acetato de metilo es de 0,00004 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente del acetato de metilo es de 0,00006 a 10% de la composición. En algunos aspectos,

[illegible]

En algunos aspectos, el al menos un agente potenciador es (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato. En algunos aspectos, la cantidad suficiente del (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato es de 0,00001 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente del (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato es de 0.005 al 0.5% de la composición.

En algunos aspectos, la cantidad suficiente de (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato es de 0,00002 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato es de 0,00004 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato es de 0,00006 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato es de 0,00008 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato es de 0,0001 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato es de 0,0002 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato es de 0,0004 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato es de 0,0006 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato es de 0,0008 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato es de 0,001 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato es de 0,002 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato es de 0,003 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato es de 0,004 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato es de 0,005 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato es de 0,006 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato es de 0,007 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato es de 0,008 a 10% de la composición.

[illegible]

En algunos aspectos, el al menos un agente potenciador es la floretila. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la floretila es de 0,00001 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la floretila es de 0,005 al 0,5% de la composición.

[illegible]

la floreteína es de 0,4 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la floreteína es de 0,5 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la floreteína es de 0,6 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la floreteína es de 0,7 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la floreteína es de 0,8 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la floreteína es de 0,9 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la floreteína es de 1 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la floreteína es de 2 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la floreteína es de 3 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la floreteína es de 4 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la floreteína es de 5 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la floreteína es de 6 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la floreteína es de 7 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la floreteína es de 8 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la floreteína es de 9 a 10% de la composición.

En algunos aspectos, el al menos un agente potenciador es n-(1-propilbutil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la n-(1-propilbutil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida es de 0,00001 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la n-(1-propilbutil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida es de 0.005 a 0.5% de la composición.

[illegible]

5 composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la n-(1-propilbutil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida es de 9 a 10% de la composición.

10 de 0,0005 a 10% de la composición.

[illegible]

50 En algunos aspectos, el al menos un agente potenciador es ácido ciclohexanocarboxílico. En algunos aspectos, la cantidad suficiente del ácido ciclohexanocarboxílico es de 0,00001 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente del ácido ciclohexanocarboxílico es de 0,005 al 0,5% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente del ácido ciclohexanocarboxílico es de 0,0005 al 0,1% de la composición.

55 composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente del ácido ciclohexanocarboxílico es de 0,00004 a 10% de
la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente del ácido ciclohexanocarboxílico es de 0,00006 a 10%
de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente del ácido ciclohexanocarboxílico es de 0,00008 a
10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente del ácido ciclohexanocarboxílico es de 0,0001 a
10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente del ácido ciclohexanocarboxílico es de 0,0002 a
60 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente del ácido ciclohexanocarboxílico es de 0,0004 a
10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente del ácido ciclohexanocarboxílico es de 0,0006 a
10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente del ácido ciclohexanocarboxílico es de 0,0008 a
10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente del ácido ciclohexanocarboxílico es de 0,001 a

[illegible]

En algunos aspectos, el al menos un agente potenciador es una mezcla que comprende (+)-4-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, (+)-4-(2 ,3-dihidroxi-3-metilbutoxi)-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, 5,7-dimetoxi-2H-cromen-2-ona, y (+)-9-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-4-metoxi-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla que comprende (+)-4-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, (+)-4-(2 ,3-dihidroxi-3-metilbutoxi)-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, 5,7-dimetoxi-2H-cromen-2-ona, y (+)-9-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-4-metoxi-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona es de 0,0001 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla que comprende (+)-4-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, (+)-4-(2 ,3-dihidroxi-3-metilbutoxi)-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, 5,7-dimetoxi-2H-cromen-2-ona, y (+)-9-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-4-metoxi-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona es de 0,005 a 0,5% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla que comprende (+)-4-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, (+)-4-(2 ,3-dihidroxi-3-metilbutoxi)-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, 5,7-dimetoxi-2H-cromen-2-ona, y (+)-9-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-4-metoxi-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona es de 0,001 a 0,2% de la composición.

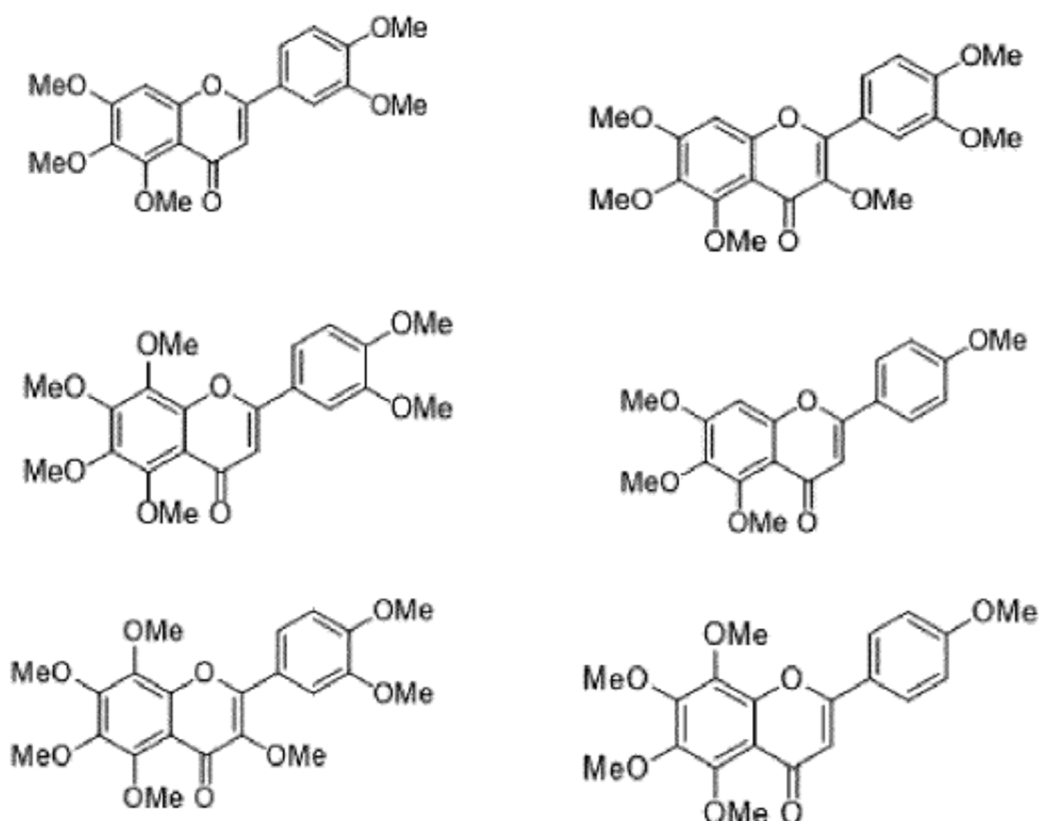
En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla que comprende (+)-4-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, (+)-4-(2,3-dihidroxi-3-metilbutoxi)-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, 5,7-dimetoxi-2H-cromen-2-ona, y (+)-9-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-4-metoxi-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona es de 0,00002 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla que comprende (+)-4-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, (+)-4-(2,3-dihidroxi-3-metilbutoxi)-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, 5,7-dimetoxi-2H-cromen-2-ona, y (+)-9-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-4-metoxi-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona es de 0,00004 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla que comprende (+)-4-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, (+)-4-(2,3-dihidroxi-3-metilbutoxi)-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, 5,7-dimetoxi-2H-cromen-2-ona, y (+)-9-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-4-metoxi-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona es de 0,00006 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla que comprende (+)-4-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, (+)-4-(2,3-dihidroxi-3-metilbutoxi)-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, 5,7-dimetoxi-2H-cromen-2-ona, y (+)-9-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-4-metoxi-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona es de 0,00008 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla que comprende (+)-4-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, (+)-4-(2,3-dihidroxi-3-metilbutoxi)-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, 5,7-dimetoxi-2H-cromen-2-ona, y (+)-9-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-4-

[illegible]

[illegible]

En algunos aspectos, el al menos un agente potenciador es al menos un polimetoxiflavonoide. En algunos aspectos, el al menos un polimetoxiflavonoide se puede extraer de una fuente botánica. La extracción se puede llevar a cabo por cualquier procedimiento fácilmente seleccionable por los expertos en la técnica. Los ejemplos no limitantes de procedimientos de extracción incluyen los procedimientos desvelados en la Publicación de Solicitud de Patente Japonesa Núm. JP 2009067755A y en la Publicación de Solicitud de Patente Japonesa Núm. JP 2011153084A.

En algunos aspectos, el extracto comprende una mezcla de polimetoxiflavonoides. En algunos aspectos la mezcla comprende los siguientes compuestos:



En algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un polimetoxiflavonoide es de 0,00001 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un polimetoxiflavonoide es de 0,005 a 0,5% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un polimetoxiflavonoide es de 0,001 a 0,2% de la composición.

[illegible]

algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un polimetoxiflavonoide es de 0,2 a 10% de la composición. En
algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un polimetoxiflavonoide es de 0,3 a 10% de la composición. En
algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un polimetoxiflavonoide es de 0,4 a 10% de la composición. En
algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un polimetoxiflavonoide es de 0,5 a 10% de la composición. En
algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un polimetoxiflavonoide es de 0,6 a 10% de la composición. En
algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un polimetoxiflavonoide es de 0,7 a 10% de la composición. En
algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un polimetoxiflavonoide es de 0,8 a 10% de la composición. En
algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un polimetoxiflavonoide es de 0,9 a 10% de la composición. En
algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un polimetoxiflavonoide es de 1 a 10% de la composición. En
algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un polimetoxiflavonoide es de 2 a 10% de la composición. En
algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un polimetoxiflavonoide es de 3 a 10% de la composición. En
algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un polimetoxiflavonoide es de 4 a 10% de la composición. En
algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un polimetoxiflavonoide es de 5 a 10% de la composición. En
algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un polimetoxiflavonoide es de 6 a 10% de la composición. En
algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un polimetoxiflavonoide es de 7 a 10% de la composición. En
algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un polimetoxiflavonoide es de 8 a 10% de la composición. En
algunos aspectos, la cantidad suficiente del al menos un polimetoxiflavonoide es de 9 a 10% de la composición.

En algunos aspectos, el al menos un agente potenciador es 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxi-bencil)imidazolidin-2,4-diona. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxi-bencil)imidazolidin-2,4-diona es de 0,00001 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxi-bencil)imidazolidin-2,4-diona es de 0,005 a 0,5% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxi-bencil)imidazolidin-2,4-diona es de 0,001 a 0,2% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxi-bencil)imidazolidin-2,4-diona es de 0,00001 a 10% de la composición.

[illegible]

diona es de 0,06 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona es de 0,07 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona es de 0,08 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona es de 0,09 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona es de 0,1 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona es de 0,2 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona es de 0,3 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona es de 0,4 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona es de 0,5 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona es de 0,6 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona es de 0,7 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona es de 0,8 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona es de 0,9 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona es de 1 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona es de 2 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona es de 3 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona es de 4 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona es de 5 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona es de 6 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona es de 7 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona es del 8 a 10% de la composición. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona es de 9 a 10% de la composición.

Algunos aspectos presentados en la presente memoria proporcionan un artículo aromatizado que comprende

- a) la composición de acuerdo con algunos aspectos presentados en la presente memoria; y
- b) un portador aceptable para uso oral.

En algunos aspectos, el artículo aromatizado es una composición para el cuidado bucal. Como se usa en la presente memoria, el término "composición para el cuidado bucal" se refiere a un producto que, en el curso ordinario de su uso, no se ingiere intencionadamente con fines de administración sistémica de agentes terapéuticos concretos, sino que se retiene en la cavidad bucal durante un tiempo suficiente para entrar en contacto con prácticamente todas las superficies dentales y/o tejidos bucales con fines de actividad bucal. La composición para el cuidado bucal se puede presentar en diversas formas, que incluyen pasta dentífrica, dentífrico, gel dentífrico, gel subgingival, colutorio, mousse, espuma, aerosol bucal, pastilla, comprimido masticable, chicle o producto para dentaduras postizas. La composición para el cuidado bucal también se puede incorporar en tiras o películas para su aplicación directa o su fijación a las superficies bucales.

Como se usa en la presente memoria, el término "dentífrico" incluye formulaciones en pasta, gel o líquido, a menos que se especifique lo contrario. La composición dentífrica puede ser una composición monofásica o una combinación de dos o más composiciones dentífricas separadas. La composición dentífrica puede tener cualquier forma deseada, tales como rayas profundas, rayas superficiales, múltiples capas, tener un gel que rodea una pasta, o cualquier combinación de las mismas. Cada composición dentífrica de un dentífrico compuesto por dos o más composiciones dentífricas independientes puede estar contenida en un compartimento físicamente separado de un dispensador y dispensarse una al lado de la otra.

Como se usa en la presente memoria, el término "dispensador" se refiere a cualquier bomba, tubo o recipiente adecuado para dispensar composiciones tales como dentífricos.

Como se usa en la presente memoria, el término "portador o excipiente aceptable para uso oral" incluye materiales seguros y eficaces y aditivos convencionales usados en composiciones para el cuidado bucal, incluidos, entre otros, fuentes de iones fluoruro, agentes antical o antisarro, tampones, abrasivos tales como sílice, sales de bicarbonato de metales alcalinos, materiales espesantes, humectantes, agua, tensioactivos, dióxido de titanio, aromatizantes, agentes edulcorantes, xilitol, agentes colorantes y mezclas de los mismos.

Los principios activos y otros ingredientes útiles se pueden clasificar o describir en la presente memoria por su beneficio cosmético y/o terapéutico o su modo de acción o función postulado. Sin embargo, se debe entender que los principios activos y otros ingredientes útiles en la presente memoria pueden, en algunos casos, proporcionar más de un beneficio o función cosmética y/o terapéutica u operar a través de más de un modo de acción. Por lo tanto, las clasificaciones que figuran en la presente memoria se hacen por comodidad y no pretenden limitar un ingrediente a la(s) función(es) o actividades enumeradas.

Compuestos de enfriamiento

Los compuestos de enfriamiento o compuestos que tienen un efecto fisiológico de enfriamiento en las superficies orales son ingredientes comunes en una amplia variedad de productos, incluyendo composiciones comestibles y productos de cuidado personal y en composiciones de sabor o perfume para su uso en dichos productos. Entre los ejemplos de composiciones comestibles se incluyen dulces, caramelos, chocolate, chicles, bebidas y medicamentos orales. Una clase de composiciones de aplicación tópica a la que se refiere la presente divulgación es para el cuidado bucal y de la garganta, que incluye productos en forma de polvo, pasta o líquido y que al ser usados se retienen durante un tiempo suficiente para entrar en contacto con la superficie y la membrana mucosa interna de las cavidades bucales o la faringe. Estos productos incluyen, por ejemplo, enjuagues bucales, pastillas dentales y para la garganta, gárgaras, chicles, dentífricos o pastas de dientes, palillos de dientes, comprimidos y polvos dentales y soluciones tópicas para su aplicación en tratamientos dentales, así como jarabes para la tos, antiácidos masticables y preparados para favorecer la digestión.

La agradable sensación de frescor que proporcionan los compuestos de enfriamiento contribuye al atractivo y la aceptabilidad de los productos. En particular, los productos para el cuidado bucal, como tales dentífricos y colutorios, se formulan con refrigerantes porque proporcionan efectos refrescantes del aliento y una sensación de limpieza, frescor y frescura en la boca.

Sin pretender limitarse a ninguna teoría en particular, las sensaciones tales como el frescor o el frío se pueden atribuir a la activación de receptores en fibras nerviosas periféricas por un estímulo tal como la baja temperatura o un refrigerante químico, que produce señales electroquímicas que viajan hasta el cerebro, el cual interpreta, organiza e integra las señales entrantes en una percepción o sensación. Diferentes clases de receptores han sido implicados en la detección de temperaturas frías o estímulos químicos de enfriamiento en fibras nerviosas sensoriales de mamíferos. Entre estos receptores, se ha identificado un candidato implicado en la detección del frío y designado como receptor sensible al frío y al mentol (CMR1) o TRPM8.

La nomenclatura TRPM8 para el receptor proviene de su caracterización como un canal de cationes no selectivo de la familia del potencial receptor transitorio (TRP) que se activa por estímulos que incluyen bajas temperaturas, mentol y otros refrigerantes químicos. Sin embargo, los mecanismos precisos que subyacen a la percepción de una agradable sensación de frescor en la piel o en las superficies bucales no se conocen con claridad en la actualidad.

Sin pretender limitarse a ninguna teoría en particular, si bien se ha demostrado que el receptor TRPM8 es activado por el mentol y otros refrigerantes, no se comprende totalmente qué otros receptores pueden estar implicados y en qué medida estos receptores deben ser estimulados o quizás suprimidos para que la sensación percibida global sea agradable, refrescante y refrescante. Por ejemplo, el mentol se usa mucho como un agente refrescante, pero también puede producir otras sensaciones, que incluyen hormigueo, ardor, pinchazos y escozor, así como olor a menta y sabor amargo. Así pues, se puede deducir que el mentol y otros agentes de enfriamiento pueden actuar sobre muchos receptores diferentes, incluidos los receptores del frío, el calor, el dolor y el gusto.

Sin embargo, no es fácilmente discernible cómo aislar qué actividades del receptor darían lugar a una sensación específica tal como enfriamiento agradable sin las sensaciones indeseables tales como amargura o irritación. Tampoco es evidente cómo controlar la actividad de los refrigerantes u otros agentes sensoriales de modo que sólo se produzca la sensación deseada al usar un agente sensorial concreto. La presente divulgación se basa, pues, en el descubrimiento de agentes que se pueden usar para potenciar y/o modular la actividad de los compuestos refrescantes y aromatizantes.

En algunos aspectos, el al menos un compuesto de enfriamiento se selecciona del grupo que consiste en: mentol, mentona, isopulegol, N-etil p- mentanecarboxamida (WS-3), N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida (WS-23), N-[[5-metil-2-(isopropil)ciclohexil]carbonil]glicinato de etilo, lactato de mentilo, acetal de glicerina de mentona (Frescolat® MGA), succinato de mono-mentilo (Physcool®), glutarato de mono-mentilo, O-mentilglicerina (CoolAct® 10) y 2-sec-butilciclohexanona (Freskomenthe®), mentano, alcanfor, pulegol, cineol, aceite de menta, aceite de menta piperita, aceite de menta verde, aceite de eucalipto, 3-1-mentoxipropano-1,2-diol, 3-1-mentoxi-2-metilpropano-1,2-diol, p-mentano-3,8-diol, 2-1-mentoxietano-1-ol, 3-1-mentoxipropano-1-ol y 4-1-mentoxibutano-1-ol.

En algunos aspectos, el al menos un compuesto de enfriamiento se selecciona entre los compuestos de enfriamiento desvelados en la Patente Europea EP2346475 B1.

En algunos aspectos, el al menos un compuesto de enfriamiento se selecciona de entre los compuestos de enfriamiento desvelados en la Patente de los Estados Unidos 9.718.839 B2.

Potenciación del sabor y de la intensidad refrescante proporcionada por al menos un compuesto refrescante

La presente divulgación describe la potenciación del sabor y la intensidad de enfriamiento del al menos un compuesto de enfriamiento por medio de ciertos compuestos (también denominados en la presente memoria como agentes potenciadores).

5 La potenciación se puede determinar por cualquier procedimiento fácilmente seleccionado por los expertos en la técnica. En algunos aspectos, la potenciación se determina mediante el uso de un panel sensorial. En los aspectos en los que la potenciación se determina mediante el uso de un panel sensorial, un sujeto puede poner en contacto su cavidad bucal con una composición y valorar la intensidad del sabor percibido y la intensidad del arrullo de la composición.

10 En algunos aspectos, el panel sensorial se puede llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos descritos en M.C. Meilgaard, *et al.*, *Sensory Evaluation Techniques*, 4ta ed. (2007).

En algunos aspectos, la intensidad percibida del sabor se puede calificar de 0 a 5, en el que 0 es ninguna intensidad percibida del sabor, 1 es una intensidad percibida muy baja del sabor, 2 es una intensidad percibida baja del sabor, 3 es una intensidad percibida moderada del sabor, 4 es una intensidad percibida alta del sabor y 5 es una intensidad percibida muy alta del sabor.

15 En algunos aspectos, las composiciones que carecen del al menos un agente potenciador tienen una intensidad de sabor percibida de 3, y la adición del al menos un agente potenciador aumenta la intensidad de sabor percibida.

En algunos aspectos, la intensidad de enfriamiento percibida se puede calificar de 0 a 5, en el que 0 es ninguna intensidad de enfriamiento percibida, 1 es una intensidad de enfriamiento percibida muy baja, 2 es una intensidad de enfriamiento percibida baja, 3 es una intensidad de enfriamiento percibida moderada, 4 es una intensidad de enfriamiento percibida alta y 5 es una intensidad de sabor percibida muy alta.

20 En algunos aspectos, las composiciones que carecen del al menos un agente potenciador tienen una intensidad de enfriamiento percibida de 3, y la adición del al menos un agente potenciador aumenta la intensidad de enfriamiento percibida.

25 El agente potenciador se selecciona entre acetato de metilo y al menos otro agente potenciador seleccionado del grupo que consiste en: (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato, n-(1-propilbutil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida, floretina, ácido ferúlico, un ácido ciclohexanocarboxílico, una mezcla que comprende (+)-4-[(3,3-dimetil-2-oxiranyl)metoxi]-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, (+)-4-(2,3-dihidroxi-3-metilbutoxi)-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, 5,7-dimetoxi-2H-cromen-2-ona, y (+)-9-[(3,3-dimetil-2-oxiranyl)metoxi]-4-metoxi-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, al menos un flavonoide polimetoxi, 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona, y combinaciones de los mismos.

30 En algunos aspectos, la composición comprende:

- a) al menos un compuesto de enfriamiento;
- 35 b) una mezcla que comprenda acetato de metilo y al menos otro agente potenciador seleccionado del grupo que consiste en: (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato, n-(1-propilbutil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida, floretina, ácido ferúlico, un ácido ciclohexanocarboxílico, una mezcla que comprende (+)-4-[(3,3-dimetil-2-oxiranyl)metoxi]-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, (+)-4-(2,3-dihidroxi-3-metilbutoxi)-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, 5,7-dimetoxi-2H-cromen-2-ona, y (+)-9-[(3,3-dimetil-2-oxiranyl)metoxi]-4-metoxi-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, al menos un flavonoide polimetoxi, 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona, y combinaciones de los mismos,

40 en la que la mezcla está presente en la composición en una cantidad suficiente para aumentar la intensidad del sabor del al menos un compuesto de enfriamiento y aumentar la intensidad de la sensación de enfriamiento del al menos un compuesto de enfriamiento, cuando un sujeto entra en contacto con la composición, y en la que la cantidad suficiente de la mezcla es de 0,02 a 10.000 ppm.

45 En algunos aspectos, la proporción entre el acetato de metilo y el al menos otro agente potenciador en la mezcla es de 1:0,00001 a 1:10.

En algunos aspectos, la proporción entre el acetato de metilo y el al menos otro agente potenciador en la mezcla es de 1:0,0001 a 1:1.

50 En algunos aspectos, la proporción entre el acetato de metilo y el al menos otro agente potenciador en la mezcla es de 1:0,005 a 1:0,1.

En algunos aspectos, la mezcla comprende acetato de metilo y 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona.

En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 1 a 10.000 ppm.

En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 50 a 5.000 ppm.

En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 100 a 2.000 ppm.

En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 0,1 a 1.000 ppm.

En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 0,02 a 100 ppm.

5 En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 0,2 a 20 ppm.

En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 0,04 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 0,06 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 0,08 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 0,1 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 0,2 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 0,3 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 0,4 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 0,5 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 0,6 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 0,7 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 0,8 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 0,9 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 1 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 2 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 3 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 4 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 5 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 6 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 7 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 8 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 9 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 10 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 20 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 30 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 40 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 50 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 60 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 70 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 80 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 90 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 100 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 200 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 300 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 400 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 500 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 600 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 700 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 800 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 900 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 1.000 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 2.000 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 3.000 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 4.000 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 5.000 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 6.000 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 7.000 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 8.000 a 10.000 ppm. En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es de 9.000 a 10.000 ppm.

En algunos aspectos, la cantidad suficiente de la mezcla es 0,02, o 0,04, o 0,06, o 0,08, o 0,10, o 0,20, o 0,30, o 0,40, o 0,50, o 0,60, o 0,70, o 0,80, o 0,90, o 1, o 2, o 3, o 4, o 5, o 6, o 7, o 8, o 9, o 10, o 20, o 30, o 40, o 50, o 60, o 70, o 80, o 90, o 100, o 200, o 300, o 400, o 500, o 600, o 700, o 800, o 900, o 1.000, o 2.000, o 3.000, o 4.000, o 5.000, o 6.000, o 7.000, o 8.000, o 9.000, o 10.000 ppm.

45 En algunos aspectos, el ácido ciclohexanocarboxílico es un ácido clorogénico. Como se usa en la presente memoria, el término "ácido clorogénico" se refiere a los ácidos fenólicos que se encuentran en los materiales vegetales. Los ácidos clorogénicos se pueden clasificar por la identidad, el número y la posición de los residuos acilo en el ácido quínico.

Los ácidos ciclohexanocarboxílicos de la presente invención se pueden obtener comercialmente, se sintetizan de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, como los descritos por Sefkow (*Eur. J. Org. Chem.* 2001, 1137 a 1141) o se obtienen a partir de diversos productos botánicos tales como frutas (por ejemplo, manzanas, albaricoques, moras, arándanos, cerezas, cítricos, melocotones, peras, ciruelas y fresas), hojas de plantas (por ejemplo, hojas de arándano, mate y hojas de eucommia), verduras (por ejemplo, alcachofas, coles de Bruselas, coles, zanahorias, berenjenas, coles rizadas, pimientos, patatas y tomates) y otras plantas (por ejemplo, bambúes, granos de café, flores de madreelva, semillas de girasol y yerba mate).

En algunos aspectos, el ácido ciclohexanocarboxílico se selecciona entre los ácidos ciclohexanocarboxílicos desvelados en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional Núm. WO 2002/100192 A1.

En algunos aspectos, el ácido ciclohexanocarboxílico se selecciona entre los ácidos ciclohexanocarboxílicos

desvelados en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional Núm. WO 2016/209664 A1.

En algunos aspectos, el ácido ciclohexanocarboxílico se selecciona de los ácidos ciclohexanocarboxílicos desvelados en la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.632.459 B2.

En algunos aspectos, el ácido ciclohexanocarboxílico se selecciona del grupo que consiste en ácido (1S,3R,4R,5R)-3-[[3-(3,4-dihidroxifenil)-1-oxo-2-propen-1-il]oxi]-1,4,5-trihidroxi-ciclohexanocarboxílico, ácido (1R,3R,4S,5R)-3-[(2E)-3-(3,4-dihidroxifenil)-1-oxo-2-propen-1-il]oxi]-1,4,5-trihidroxi-ciclohexanocarboxílico, (1 α ,3R,4 α ,5R)-4-[[3-(3,4-dihidroxifenil)-1-oxo-2-propen-1-il]oxi]-1,3,5-trihidroxi-ciclohexanocarboxílico, ácido (1S,3R,4R,5R)-3,4-bis[[3-(3,4-dihidroxifenil)-1-oxo-2-propenil]oxi]-1,5-dihidroxi-ciclohexanocarboxílico, ácido (1 α ,3R,4 α ,5R)-3,5-bis[[3-(3,4-dihidroxifenil)-1-oxo-2-propen-1-il]oxi]-1,4-dihidroxi-ciclohexanocarboxílico, y ácido (1R,3R,4S,5R)-3,4-bis[[3-(3,4-dihidroxifenil)-1-oxo-2-propen-1-il]oxi]-1,5-dihidroxi-ciclohexanocarboxílico.

En algunos aspectos, el ácido ciclohexanocarboxílico es el ácido (1R,3R,4S,5R)-3-[(2E)-3-(3,4-dihidroxifenil)-1-oxo-2-propen-1-il]oxi]-1,4,5-trihidroxi-ciclohexanocarboxílico.

En algunos aspectos, el ácido ciclohexanocarboxílico se purifica a partir de café verde. Los ejemplos de procedimientos para purificar el ácido ciclohexanocarboxílico del café verde, y composiciones que comprenden ácido ciclohexanocarboxílico extraído del café verde se desvelan en Del Rio *et al.*, *Nutrients* 2(8): 820 a 833 (2010).

En algunos aspectos, el ácido ciclohexanocarboxílico se selecciona del grupo que consiste en ácido 5-cafeoilquinico (5-CQA), ácido 3-cafeoilquinico (3-CQA), ácido 4-cafeoilquinico (4-CQA), ácido 3,4-dicafeoilquinico (3,4-diCQA), ácido 3,5-dicafeoilquinico (3,5-diCQA), ácido 4,5-dicafeoilquinico (4,5-diCQA), ácido 3-feroilquinico (3-FQA), ácido 4-feroilquinico (4-FQA), ácido 5-feroilquinico (5-FQA), ácido 3-p-cumaroilquinico (3-p-CoQA), ácido 4-p-cumaroilquinico (4-p-CoQA), ácido 5-p-cumaroilquinico (3-p-CoQA), ácido 3,4-cafeoilferuloilquinico (3,4-CFQA), ácido 3,4-feruloilqcafeoilquinico (3,4-FCQA), ácido 3,5-ácido cafeoilferuloilquinico (3,5-CFQA), ácido 3,5-feruloilqcafeoilquinico (3,4-FCQA), ácido 4,5-ácido cafeoilferuloilquinico (4,5-CFQA), ácido 4,5-feruloilqcafeoilquinico (4,5-FCQA), y combinaciones de los mismos.

Sistemas de sabor

En algunos aspectos, la composición además comprende un sistema de sabor. El sistema de sabor puede enmascarar cualquier sabor y sensación desagradables debidos a determinados componentes de la composición, tales como los activos antimicrobianos o el peróxido. Sin pretender limitarse a ninguna teoría en particular, las composiciones de sabor agradable mejoran el cumplimiento por parte del usuario del uso prescrito o recomendado de los productos para el cuidado bucal. El presente sistema aromatizante también puede comprender componentes aromatizantes tradicionales, en particular los que son relativamente estables en presencia de los materiales portadores o excipientes habituales de los productos para el cuidado bucal. La combinación del sistema aromatizante seleccionado con las composiciones presentadas en la presente memoria puede proporcionar una sensación refrescante de gran impacto con un perfil de sabor bien redondeado.

En algunos aspectos, el sistema aromatizante puede comprender ingredientes aromatizantes adicionales que incluyen, pero no se limitan a, aceite de menta piperita, aceite de menta de maíz, aceite de menta verde, aceite de gaulteria, aceite de clavo de olor, casia, salvia, aceite de perejil, mejorana, limón, lima, naranja, cis-jasmona, 2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona, 5-etil-3-hidroxi-4-metil-2(5H)-furanona, vainillina, etil-vanillina, anisaldehído, 3,4-metilendioxi-benzaldehído, 3,4-dimetoxibenzaldehído, 4-hidroxibenzaldehído, 2-metoxibenzaldehído, benzaldehído; cinamaldehído, hexil cinamaldehído, alfa-metil cinamaldehído, orto-metoxi cinamaldehído, alfa-amil cinamaldehído-propenil guaetol, heliotropina, 4-cis-heptenal, diacetilo, metil-p-terc-butil fenil acetato, mentol, salicilato de metilo, salicilato de etilo, acetato de 1-mentilo, oxanona, alfa-irisona, cinamato de metilo, cinamato de etilo, cinamato de butilo, butirato de etilo, acetato de etilo, antranilato de metilo, acetato de isoamilo, butirato de isoamilo, caproato de alilo, eugenol, eucaliptol, timol, alcohol cinámico, octanol, octanal, decanol, decanal, alcohol feniletílico, alcohol bencílico, alfa-terpineol, linalol, limoneno, citral, maltol, etil maltol, anetol, dihidroanetol, carvona, mentona, β -damascenona, ionona, gamma decalactona, gamma nonalactona, gamma undecalactona y mezclas de los mismos.

Los ingredientes aromatizantes generalmente adecuados son aquellos que contienen características estructurales y grupos funcionales que son menos propensos a las reacciones redox. Entre ellos se incluyen derivados de sustancias químicas aromatizantes que están saturados o contienen anillos aromáticos estables o grupos éster. También son adecuados los productos químicos aromatizantes que pueden sufrir cierta oxidación o degradación sin que se produzca un cambio significativo en el carácter o perfil del sabor. Los ingredientes aromatizantes se pueden suministrar en la composición como sustancias químicas simples o purificadas, o por medio de la adición de aceites o extractos naturales que, preferentemente, se han sometido a un tratamiento de refinado para eliminar los componentes que son relativamente inestables y pueden degradar y alterar el perfil de sabor deseado, lo que da lugar a un producto menos aceptable desde el punto de vista organoléptico. Los agentes aromatizantes se pueden usar generalmente en las composiciones a niveles de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5%, en peso de la composición.

En algunos aspectos, el sistema de sabor puede incluir además un agente edulcorante. Entre los edulcorantes adecuados se encuentran los conocidos en la técnica, incluidos los edulcorantes naturales y artificiales. Algunos

edulcorantes hidrosolubles adecuados incluyen monosacáridos, disacáridos y polisacáridos tales como xilosa, ribosa, glucosa (dextrosa), manosa, galactosa, fructosa (levulosa), sacarosa (azúcar), maltosa, azúcar invertido (una mezcla de fructosa y glucosa derivada de la sacarosa), almidón parcialmente hidrolizado, sólidos de jarabe de maíz, dihidrochalconas, monelina, esteviósidos y glicirricina. Entre los edulcorantes artificiales hidrosolubles adecuados se encuentran las sales solubles de sacarina, es decir sales de sacarina de sodio o calcio, sales de ciclamato, la sal de sodio, amonio o calcio de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dióxido, la sal de potasio de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dióxido (acesulfamo-K), la forma ácida libre de sacarina, y similares. Otros edulcorantes adecuados son los edulcorantes a base de dipéptidos, tales como los derivados del ácido L-aspartico, tales como el éster metílico de L-aspartil-L-fenilalanina (aspartamo) y los materiales descritos en la Patente de los Estados Unidos Núm. 3.492.131, hidrato de l-alfa-aspartil-N-(2,2,4,4-tetrametil-3-tietanil)-D-alaninamida, ésteres metílicos de L-aspartil-L-fenilglicerina y L-aspartil-L-2,5-dihidrofenil-glicina, L-aspartil-2,5-dihidro-L-fenilalanina, L-aspartil-L-(1-ciclohexilen)-alanina, y similares. Se pueden usar edulcorantes hidrosolubles derivados de edulcorantes hidrosolubles naturales, tales como un derivado clorado del azúcar ordinario (sacarosa), conocido, por ejemplo, bajo la denominación del producto sucralosa, así como edulcorantes basados en proteínas, tales como thaumatococcus danielli (Thaumatococcus danianus I y II).

En algunos aspectos, la composición puede contener de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de edulcorante, alternativamente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1%, en peso de la composición.

En algunos aspectos, el sistema de sabor puede incluir además agentes salivantes, agentes calentadores y agentes adormecedores. Estos agentes pueden estar presentes en las composiciones a un nivel de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10%, alternativamente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1%, en peso de la composición.

Entre los agentes salivantes adecuados se incluye Jambu® fabricado por Takasago. Entre los agentes anestésicos adecuados se encuentran la benzocaína, la lidocaína, el aceite de clavo de olor y el etanol. Algunos ejemplos de agentes calentadores son el etanol, el capsicum y los ésteres de nicotinato, tales como el nicotinato de bencilo.

Además de los componentes descritos anteriormente, las presentes composiciones pueden comprender componentes opcionales adicionales denominados colectivamente materiales portadores aceptables para uso oral.

Materiales y productos de transporte aceptables para uso oral

En algunos aspectos, el portador aceptable para uso oral puede comprender uno o más excipientes o diluyentes sólidos o líquidos compatibles que son adecuados para la administración oral tópica. Por "compatible", como se usa en la presente memoria, se entiende que los componentes de la composición se pueden mezclar sin interactuar de forma que se reduzca sustancialmente la estabilidad y/o la eficacia.

Los portadores o excipientes de la presente divulgación pueden incluir los componentes habituales y convencionales de dentífricos, geles no abrasivos, geles subgingivales, enjuagues bucales o colutorios, sprays bucales, chicles, pastillas para chupar y mentas para el aliento.

La elección del portador que se usará viene determinada básicamente por la forma en que la composición se introducirá en la cavidad bucal. Los materiales portadores para pastas dentífricas, geles dentales o similares incluyen materiales abrasivos, agentes espumantes, aglutinantes, humectantes, agentes aromatizantes y edulcorantes, etc., como se describe en, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos Núm. 3.988.433, a Benedict. Los materiales portadores para formulaciones bifásicas de dentífricos se describen en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.213.790, 5.145.666 y 5.281.410, todos ellos a Lukacovic *et al.* y en las Patentes de los Estados Unidos 4.849.213 y 4.528.180 a Schaeffer. Los materiales portadores de enjuagues bucales, colutorios o sprays bucales suelen incluir agua, agentes aromatizantes y edulcorantes, etc., como se describe en, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos Núm. 3.988.433 a Benedict. Los materiales portadores de pastillas suelen incluir una base de caramelo; los materiales portadores de chicles incluyen una base de chicle, agentes aromatizantes y edulcorantes, como en, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.083.955, a Grabenstetter *et al.* Los materiales portadores de bolsitas suelen incluir una bolsa de bolsitas y agentes aromatizantes y edulcorantes. Para los geles subgingivales usados para el suministro de activos en las bolsas periodontales o alrededor de las bolsas periodontales, se elige un "portador de gel subgingival" como se desvela en, por ejemplo las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.198.220 y 5.242.910 ambos a Damani. Los portadores adecuados para la preparación de las composiciones de la presente divulgación son muy conocidos en la técnica. Su selección dependerá de consideraciones secundarias como el sabor, el coste y la estabilidad de conservación, entre otras.

Las Tablas 1 a 5 a continuación describen productos de cuidado bucal adecuados para su uso con una composición de acuerdo con los aspectos descritos en la presente memoria.

Tabla 1: Ejemplo de formulación de un dentífrico en pasta

Ingrediente	Cantidad (% en peso)	Función
Polietilenglicol 400	2,000	humectante
Goma xantana	0,600	espesante
Solución de sorbitol al 70%	50,000	humectante
Fluoruro de sodio	0,220	Principio activo
Benzoato de sodio	0,200	conservante
Agua	15,230	disolvente
Sílice hidratada (Tixosil 73)	22,000	abrasivo
Sílice hidratada (Tixosil 43)	7,000	espesante
Dióxido de titanio CI77891	0,500	opacificador
Lauril sulfato de sodio	1,250	tensioactivo
Sabor	1,200	Agente aromatizante
Sacarina de sodio	0,25	edulcorante

Tabla 2: Ejemplo de formulación de un gel dentífrico

Ingrediente	Cantidad (% en peso)	Función
Goma xantana	0,800 %	espesante
Sabor	1,200 %	Agente aromatizante
DI/Agua purificada	C.S hasta el Peso Final	disolvente
Lauril sulfato de sodio	1,500 %	tensioactivo
Fluoruro de sodio	0,220 %	Principio activo
Solución de sorbitol al 70%	30,000 %	humectante
Sacarina de sodio	0,200 %	edulcorante
Glicerina	5,000 %	humectante
Benzoato de sodio	0,200 %	conservante
Sucralosa	0,050 %	edulcorante
Sílice hidratada (Tixosil 63)	20,000 %	abrasivo
Sílice hidratada (Tixosil 43)	5,000 %	espesante

Tabla 3: Ejemplo de formulación a base de tiza

Ingrediente	Cantidad (% en peso)	Función
Agua		Disolvente
sorbitol	26	Humectante
Metilparabeno	0,2	Conservante
Goma xantana	0,6	Espesante
Polietilenglicol 400	1,6	humectante
Sílice hidratada	10	espesante
Carbonato de calcio	28	Abrasivo
Lauril sulfato de sodio	1,25	Tensioactivo
Sabor	1	Agente aromatizante
Sacarina de sodio	0,2	edulcorante

Tabla 4: Ejemplo de pasta dentífrica a base de fosfato dicálcico dihidratado

Ingrediente	Cantidad (% de peso)	Función
Polietilenglicol	2	Humectante
Carpeta	1	Espesante
Jarabe de sorbitol al 70%	40	Humectante
Glicerina	10	Espesante
Fluoruro de sodio	0,1	Principio activo
Monofluorofosfato de sodio	0,5	Principio activo
Metilparabeno	0,1	Conservante
Propilparabeno	0,1	Conservante
Fosfato dicálcico Dihidrato	40	Abrasivo
Dióxido de titanio CI77891	0,5	Opacificador
Lauril sulfato de sodio	2	Tensioactivo
Sabor	1,2	Agente aromatizante
Sacarina de sodio	0,2	edulcorante
Agua	2,4	Disolvente

Tabla 5: Ejemplo de enjuague bucal sin alcohol

Ingrediente	Cantidad (% en peso)	Función
Propilenglicol	10,000	humectante
Sabor	0,240	Aromatizante
DI/Agua purificada	C.S hasta el Peso Final	disolvente
Poloxámero 407 NF	0,240	Co-solvente
Lauril sulfato de sodio	0,040	Tensioactivo
Solución de sorbitol al 70%	10,000	humectante
Sacarina de sodio	0,030	edulcorante
Glicerina	3,000	humectante
Benzoato de sodio	0,100	conservante
Sucralosa	0,020	edulcorante
Ácido benzoico	0,050	conservante

Tabla 6: Un ejemplo de enjuague bucal con alcohol

Ingrediente	Cantidad (% en peso)	Función
Alcohol etílico 190 Proof	21,000 %	solubilizante
Sabor	0,240 %	Aromatizante
DI/Agua purificada	C.S hasta el Peso Final	disolvente
Poloxámero 407 NF	0,240 %	Co-solvente
Lauril sulfato de sodio	0,040 %	Tensioactivo
Solución de sorbitol al 70%	10,000 %	humectante
Sacarina de sodio	0,030 %	edulcorante
Glicerina	3,000 %	humectante
Benzoato de sodio	0,100 %	conservante
Sucralosa	0,020 %	edulcorante
Ácido benzoico	0,050 %	conservante

Los ejemplos de portadores y productos para el cuidado bucal aceptables para uso oral se describen en la Patente Europea EP2346475 B1.

En algunos aspectos, cuando la composición se formula en un producto de cuidado bucal que comprende un dentífrico, la cantidad efectiva de acetato de metilo en la composición es de 500 ppm.

- 5 En algunos aspectos, cuando la composición se formula en un producto de cuidado bucal que comprende un enjuague bucal, la cantidad efectiva de acetato de metilo en la composición es de 100 ppm.

En algunos aspectos, cuando la composición se formula en un producto de cuidado bucal que comprende un dentífrico, la cantidad eficaz de 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona en la composición es de 20 ppm.

- 10 En algunos aspectos, cuando la composición se formula en un producto de cuidado bucal que comprende un enjuague bucal, la cantidad eficaz de 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona en la composición es de 2 ppm.

- 15 En algunos aspectos, cuando la composición se formula en un producto de cuidado bucal que comprende un dentífrico, la cantidad eficaz de (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato en la composición es de 100 ppm.

En algunos aspectos, cuando la composición se formula en un producto de cuidado bucal que comprende un enjuague bucal, la cantidad eficaz de (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato en la composición es de 1.000 ppm.

- 20 En algunos aspectos, cuando la composición se formula en un producto de cuidado bucal que comprende un dentífrico, la cantidad eficaz de n-(1-propilbutil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida en la composición es de 20 ppm.

En algunos aspectos, cuando la composición se formula en un producto de cuidado bucal que comprende un enjuague bucal, la cantidad eficaz de n-(1-propilbutil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida en la composición es de 5 ppm.

- 25 En algunos aspectos, cuando la composición se formula en un producto de cuidado bucal que comprende un dentífrico, la cantidad eficaz de floretina en la composición es de 200 ppm.

En algunos aspectos, cuando la composición se formula en un producto de cuidado bucal que comprende un enjuague bucal, la cantidad eficaz de floretina en la composición es 20 ppm.

En algunos aspectos, cuando la composición se formula en un producto de cuidado bucal que comprende un dentífrico, la cantidad efectiva de ácido ciclohexanocarboxílico en la composición es de 500 ppm.

- 30 En algunos aspectos, cuando la composición se formula en un producto de cuidado bucal que comprende un enjuague bucal, la cantidad eficaz de ácido ciclohexanocarboxílico en la composición es de 50 ppm.

En algunos aspectos, cuando la composición se formula en un producto de cuidado bucal que comprende un dentífrico, la cantidad efectiva de ácido ferúlico en la composición es de 500 ppm.

- 35 En algunos aspectos, cuando la composición se formula en un producto de cuidado bucal que comprende un enjuague bucal, la cantidad eficaz de ácido ferúlico en la composición es de 50 ppm.

En algunos aspectos, cuando la composición se formula en un producto de cuidado bucal que comprende un dentífrico, la cantidad efectiva del al menos un polimetoxi flavonoide en la composición es de 50 ppm.

En algunos aspectos, cuando la composición se formula en un producto de cuidado bucal que comprende un enjuague bucal, la cantidad efectiva del al menos un polimetoxi flavonoide en la composición es de 5 ppm.

- 40 En algunos aspectos, cuando la composición se formula en un producto de cuidado bucal que comprende un dentífrico, la cantidad eficaz de mezcla que comprende (+)-4-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, (+)-4-(2,3-dihidroxi-3-metilbutoxi)-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, 5,7-dimetoxi-2H-cromen-2-ona, y (+)-9-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-4-metoxi-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona en la composición es de 50 ppm.

- 45 En algunos aspectos, cuando la composición se formula en un producto de cuidado bucal que comprende un enjuague bucal, la cantidad eficaz de mezcla que comprende (+)-4-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, (+)-4-(2,3-dihidroxi-3-metilbutoxi)-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, 5,7-dimetoxi-2H-cromen-2-ona, y (+)-9-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-4-metoxi-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona en la composición es de 5 ppm.

Procedimientos

- 50 En algunos aspectos, los procedimientos de uso comprenden el contacto de las superficies del esmalte dental y la mucosa de un sujeto con las composiciones orales descritas en la presente memoria. El procedimiento de

tratamiento puede ser el cepillado con un dentífrico o el enjuague con una papilla dentífrica o un colutorio. Otros procedimientos incluyen el contacto del gel oral tópico, el producto para dentaduras postizas, el aerosol bucal u otra forma con los dientes y la mucosa oral del sujeto. El sujeto puede ser cualquier persona o animal cuya cavidad bucal entre en contacto con la composición oral. Por animal se entienden las mascotas domésticas u otros animales domésticos, o los animales mantenidos en cautividad.

Algunos aspectos presentados en la presente memoria proporcionan un procedimiento,

en el que el procedimiento proporciona una sensación de frescor a un sujeto que lo necesita,
 en el que el procedimiento comprende poner en contacto al sujeto con una composición de acuerdo con algunos aspectos presentados en la presente memoria,

en el que el procedimiento aumenta la intensidad del efecto de enfriamiento del al menos un compuesto de enfriamiento percibido por el sujeto, en comparación con la intensidad del efecto de enfriamiento percibido por un sujeto en contacto con una composición que carece del al menos un agente potenciador, y

en el que el procedimiento aumenta la intensidad del sabor del al menos un compuesto refrescante percibido por el sujeto, en comparación con la intensidad del sabor del al menos un compuesto refrescante percibido por un sujeto en contacto con una composición que carece del al menos un agente potenciador.

Algunos aspectos presentados en la presente memoria proporcionan un procedimiento,

en el que el procedimiento proporciona una sensación de frescor a un sujeto que lo necesita,
 en el que el procedimiento comprende poner en contacto al sujeto con un producto de acuerdo con algunos aspectos presentados en la presente memoria,

en el que el procedimiento aumenta la intensidad del efecto refrescante del al menos un compuesto refrescante percibido por el sujeto, en comparación con la intensidad del efecto refrescante percibido por un sujeto en contacto con un producto que carece del al menos un agente potenciador, y

en el que el procedimiento aumenta la intensidad del sabor del al menos un compuesto refrescante percibido por el sujeto, en comparación con la intensidad del sabor del al menos un compuesto refrescante percibido por un sujeto en contacto con un producto que carece del al menos un agente potenciador.

La presente invención se ilustra mejor pero no se limita a los siguientes ejemplos.

EJEMPLO

Ejemplo 1

Evaluación sensorial de composiciones de acuerdo con algunos aspectos presentados en la presente memoria

La Tabla 7 describe diez formulaciones de prueba. La muestra 1 no contiene ningún agente potenciador y se considera una formulación de control. Las muestras 2 a 10 no contienen la mezcla de agentes potenciadores reivindicada.

Tabla 7:

Ingrediente	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5	Muestra 6	Muestra 7	Muestra 8	Muestra 9	Muestra 10
Polietilenglicol 400	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Goma xantana	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60
Solución de sorbitol al 70%	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
Fluoruro de sodio	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22
Benzoato de sodio	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Agua	14,98	14,93	14,88	14,98	14,98	14,98	14,98	14,98	14,98	14,78
Slíce hidratada (Tixosil 73)	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00
Slíce hidratada (Tixosil 43)	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00
Dióxido de titanio C177891	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Lauril sulfato de sodio	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Sabor menta 703414 03828T	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Acetato de metilo	0,00	0,05	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
(+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato	0,00	0,00	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
N-(1-propilbutil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida	0,00	0,00	0,00	0,002	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
PHLORETIN NAT 980626	0,00	0,00	0,00	0,00	0,002	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ácido ferúlico	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,005	0,00	0,00	0,00	0,00
Ácido clorogénico	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,005	0,00	0,00	0,00
Mezcla que comprende (+)-4-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, (+)-4-(2,3-dihidroxi-3-metilbutoxi)-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, 5,7-dimetoxi-2H-cromen-2-ona, y (+)-9-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-4-metoxi-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona NAT 935922	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0005	0,00	0,00
PMF (polimetoxiflavonoide)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0005	0,00
3-(1-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibenzil)imidazolidin-2,4-diona 927893 0,1% en PG	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,2
Sacarina	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25

- 5 Se pidió a un panel de tres expertos que evaluaran la intensidad del sabor a menta y la intensidad del efecto refrescante de las formulaciones de prueba. Se pidió a los sujetos que aplicaran aproximadamente 1 g de una muestra de prueba en un cepillo de dientes y que enjuagaran el cepillo bajo el grifo durante 5 segundos para humedecer la pasta y ablandar las cerdas. A continuación, los sujetos se cepillaron los dientes con la muestra de prueba aplicada, teniendo cuidado de minimizar cualquier contacto con las encías de los sujetos. A continuación, los sujetos expectoraron la muestra de prueba y se enjuagaron la boca con agua. A continuación, los sujetos clasificaron la intensidad del sabor a menta y la intensidad del efecto refrescante de las fórmulas de prueba. Se pidió a los sujetos que esperaran 15 minutos entre cada muestra. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8:

	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4	Muestra 5	Muestra 6	Muestra 7	Muestra 8	Muestra 9	Muestra 10
Intensidad del sabor	3	5	5	4	5	4	4	4	4	5
Intensidad del enfriamiento	3	4	5	5	5	4	4	4	4	5

Estos datos sugieren que los agentes potenciadores seleccionados del grupo que consiste en: acetato de metilo, (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato, n-(1-propilbutil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida, floretina, ácido ferúlico, un ácido ciclohexanocarboxílico, una mezcla que comprende (+)-4-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, (+)-4-(2,3-dihidroxi-3-metilbutoxi)-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, 5,7-dimetoxi-2H-cromen-2-ona, y (+)-9-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-4-metoxi-7H-furo, flavonoide polimetoxi, 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona fueron capaces de aumentar tanto la intensidad percibida del sabor como la intensidad percibida del enfriamiento del sabor a menta de la formulación de la pasta dentífrica de prueba.

Ejemplo 2

Evaluación sensorial de composiciones de acuerdo con algunos aspectos presentados en la presente memoria

La Tabla 9 describe cuatro formulaciones de prueba. La muestra 1 era una formulación de control, carente de agente potenciador. Las muestras 2 a 4 contienen acetato de metilo como el agente potenciador en las cantidades descritas (en porcentaje en peso de la formulación).

Se pidió a un panel de tres expertos que evaluaran la intensidad del sabor a menta y la intensidad del efecto refrescante de las formulaciones de prueba. Se pidió a los sujetos que aplicaran aproximadamente 1 g de una muestra de prueba en un cepillo de dientes y que enjuagaran el cepillo bajo el grifo durante 5 segundos para humedecer la pasta y ablandar las cerdas. A continuación, los sujetos se cepillaron los dientes con la muestra de prueba aplicada, teniendo cuidado de minimizar cualquier contacto con las encías de los sujetos. A continuación, los sujetos expectoraron la muestra de prueba y se enjuagaron la boca con agua. A continuación, los sujetos clasificaron la intensidad del sabor a menta y la intensidad del efecto refrescante de las fórmulas de prueba. Se pidió a los sujetos que esperaran 15 minutos entre cada muestra. Los resultados se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9:

Muestra	Acetato de metilo (%)	Sabor (%)	Propilenglicol	Base opaca	25% de Sacarina	Intensidad del sabor	Intensidad del enfriamiento
1	0	1	0,5	99,32	0,8	4	3
2	0,005	1	0,495	99,32	0,8	4	3,5
3	0,05	1	0,45	99,32	0,8	4	4,5
4	0,5	1	0	99,32	0,8	3	5,5

Se repitió el experimento descrito en la Tabla 9. En la Tabla 10 se describen siete formulaciones de prueba. La muestra 1 era una formulación de control, carente de agente potenciador. Las muestras 2 a 7 contienen acetato de metilo como el agente potenciador en las cantidades descritas (en porcentaje en peso de la formulación).

Se pidió a un panel de tres expertos que evaluaran la intensidad del sabor a menta y la intensidad del efecto refrescante de las formulaciones de prueba. Se pidió a los sujetos que aplicaran aproximadamente 1 g de una muestra de prueba en un cepillo de dientes y que enjuagaran el cepillo bajo el grifo durante 5 segundos para humedecer la pasta y ablandar las cerdas. A continuación, los sujetos se cepillaron los dientes con la muestra de prueba aplicada, teniendo cuidado de minimizar cualquier contacto con las encías de los sujetos. A continuación, los sujetos expectoraron la muestra de prueba y se enjuagaron la boca con agua. A continuación, los sujetos clasificaron la intensidad del sabor a menta y la intensidad del efecto refrescante de las fórmulas de prueba. Se pidió a los sujetos que esperaran 15 minutos entre cada muestra. Los resultados se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10:

Muestra	Acetato de metilo (%)	Sabor (%)	Propilenglicol	Base opaca	25% de Sacarina	Intensidad del sabor	Intensidad del enfriamiento
1	0	1	0,2	98	0,8	3	3
2	0,005	1	0,195	98	0,8	3,5	3,5
3	0,01	1	0,19	98	0,8	3	3,5
4	0,02	1	0,18	98	0,8	3	3,5
5	0,05	1	0,15	98	0,8	3	3,5
6	0,1	1	0,1	98	0,8	3	4
7	0,2	1	0	98	0,8	3	3,5

Estos datos sugieren que el intervalo de acetato de metilo puede estar entre 1ppm y 10000 ppm. Alternativamente

entre 50 ppm y 5000 ppm, alternativamente entre 100 ppm y 2000 ppm.

La Tabla 11 describe cuatro formulaciones de prueba. La muestra 1 era una formulación de control, carente de agente potenciador. Las muestras 2-4 contienen 3-(1-((3,5-dimetilisoaxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona como el agente potenciador en las cantidades descritas (en porcentaje en peso de la formulación).

Se pidió a un panel de tres expertos que evaluaran la intensidad del sabor a menta y la intensidad del efecto refrescante de las formulaciones de prueba. Se pidió a los sujetos que aplicaran aproximadamente 1 g de una muestra de prueba en un cepillo de dientes y que enjuagaran el cepillo bajo el grifo durante 5 segundos para humedecer la pasta y ablandar las cerdas. A continuación, los sujetos se cepillaron los dientes con la muestra de prueba aplicada, teniendo cuidado de minimizar cualquier contacto con las encías de los sujetos. A continuación, los sujetos expectoraron la muestra de prueba y se enjuagaron la boca con agua. A continuación, los sujetos clasificaron la intensidad del sabor a menta y la intensidad del efecto refrescante de las fórmulas de prueba. Se pidió a los sujetos que esperaran 15 minutos entre cada muestra. Los resultados se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11:

Muestra	3-(1-((3,5-dimetilisoaxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona (solución al 0,1%) (%)	Sabor (%)	Propilenglicol	Base Opaca	25% de Sacarina	Intensidad del sabor	Intensidad del enfriamiento
1	0	1	20	78,2	0,8	4	3
2	0,2	1	19,8	78,2	0,8	3	4
3	2	1	18	78,2	0,8	3	5
4	20	1	0	78,2	0,8	nd	nd

Se repitió el experimento descrito en la Tabla 11. En la Tabla 12 se describen siete formulaciones de prueba. La muestra 1 era una formulación de control, carente de agente potenciador. Las muestras 2-7 contienen 3-(1-((3,5-dimetilisoaxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona como el agente potenciador en las cantidades descritas (en porcentaje en peso de la formulación).

Se pidió a un panel de tres expertos que evaluaran la intensidad del sabor a menta y la intensidad del efecto refrescante de las formulaciones de prueba. Se pidió a los sujetos que aplicaran aproximadamente 1 g de una muestra de prueba en un cepillo de dientes y que enjuagaran el cepillo bajo el grifo durante 5 segundos para humedecer la pasta y ablandar las cerdas. A continuación, los sujetos se cepillaron los dientes con la muestra de prueba aplicada, teniendo cuidado de minimizar cualquier contacto con las encías de los sujetos. A continuación, los sujetos expectoraron la muestra de prueba y se enjuagaron la boca con agua. A continuación, los sujetos clasificaron la intensidad del sabor a menta y la intensidad del efecto refrescante de las fórmulas de prueba. Se pidió a los sujetos que esperaran 15 minutos entre cada muestra. Los resultados se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12:

Muestra	3-(1-((3,5-dimetilisoaxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona (solución al 0,1%) (%)	Sabor (%)	Propilenglicol	Base Opaca	25% de Sacarina	Intensidad del sabor	Intensidad del enfriamiento
1	0	1	1	97,2	0,8	3	3
2	0,02	1	0,98	97,2	0,8	3	3
3	0,05	1	0,95	97,2	0,8	3,5	3
4	0,1	1	0,9	97,2	0,8	3,5	3,5
5	0,2	1	0,8	97,2	0,8	3,5	4
6	0,5	1	0,5	97,2	0,8	3,5	4
7	1	1	0	97,2	0,8	3,5	4

Estos datos sugieren que el intervalo de 3-(1-((3,5-dimetilisoaxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona en la composición puede estar entre 0,001 ppm y 1000 ppm. Alternativamente entre 0,02 ppm y 100 ppm, alternativamente entre 0,2 ppm y 20 ppm.

Ejemplo 3**Evaluación sensorial de composiciones de acuerdo con algunos aspectos presentados en la presente memoria, mediante el uso de dos agentes potenciadores**

En la Tabla 13 se describen nueve formulaciones de prueba. La muestra 1 era una formulación de control, que contenía 0,05% de acetato de metilo solo como el agente potenciador. Las muestras 2 a 9 contienen las mezclas indicadas en las cantidades descritas (en porcentaje en peso de la formulación).

Se pidió a un panel de tres expertos que evaluaran la intensidad del sabor a menta y la intensidad del efecto refrescante de las formulaciones de prueba. Se pidió a los sujetos que aplicaran aproximadamente 1 g de una muestra de prueba en un cepillo de dientes y que enjuagaran el cepillo bajo el grifo durante 5 segundos para humedecer la pasta y ablandar las cerdas. A continuación, los sujetos se cepillaron los dientes con la muestra de prueba aplicada, teniendo cuidado de minimizar cualquier contacto con las encías de los sujetos. A continuación, los sujetos expectoraron la muestra de prueba y se enjuagaron la boca con agua. A continuación, los sujetos clasificaron la intensidad del sabor a menta y la intensidad del efecto refrescante de las fórmulas de prueba. Se pidió a los sujetos que esperaran 15 minutos entre cada muestra. Los resultados se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13:

Muestra	Acetato de metilo (%)	El segundo agente potenciador	Sabor	Base Opaca	25% de Sacarina	Intensidad del sabor	Intensidad del enfriamiento
1	0,05	-	0,5	98,65	0,8	2	2
2	0,05	2% de una solución al 0,1% de 3-(1-((3,5-dimetilisoaxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona	0,5	98,65	0,8	3	4
3	0,05	0,1% (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato	0,5	98,65	0,8	2	2
4	0,05	0,2% de una solución de n-(1-propilbutil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida al 1	0,5	98,65	0,8	2	2
5	0,05	0,2% de una solución de floretina al 10%	0,5	98,65	0,8	2,5	2,5
6	0,05	0,05% de ácido clorogénico	0,5	98,65	0,8	2	2
7	0,05	0,05% de ácido ferúlico	0,5	98,65	0,8	2,5	2,5
8	0,05	0,1% de una solución al 5% de PMF en alcohol	0,5	98,65	0,8	2	2
9	0,05	0,1% de una mezcla al 5% que comprende una solución de (+)-4-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, (+)-4-(2,3-dihidroxi-3-metilbutoxi)-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, y 5,7-dimetoxi-2H-cromen-2-ona, 2-g]cromen-7-ona, 5,7-dimetoxi-2H-cromen-2-ona, y (+)-9-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-4-metoxi-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona	0,5	98,65	0,8	2	2

En la Tabla 14 se describen nueve formulaciones de prueba. La muestra 1 era una formulación de control, que contenía un 2% de una solución al 0,1% de 3-(1-((3,5-dimetilisoaxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona sola como el agente potenciador. Las muestras 2 a 9 contienen las mezclas indicadas en las cantidades descritas (en porcentaje en peso de la formulación).

Se pidió a un panel de tres expertos que evaluaran la intensidad del sabor a menta y la intensidad del efecto refrescante de las formulaciones de prueba. Se pidió a los sujetos que aplicaran aproximadamente 1 g de una muestra de prueba en un cepillo de dientes y que enjuagaran el cepillo bajo el grifo durante 5 segundos para humedecer la pasta y ablandar las cerdas. A continuación, los sujetos se cepillaron los dientes con la muestra de prueba aplicada, teniendo cuidado de minimizar cualquier contacto con las encías de los sujetos. A continuación, los sujetos expectoraron la muestra de prueba y se enjuagaron la boca con agua. A continuación, los sujetos clasificaron la intensidad del sabor a menta y la intensidad del efecto refrescante de las fórmulas de prueba. Se pidió a los sujetos que esperaran 15 minutos entre cada muestra. Los resultados se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14:

Muestra	Solución al 0,1% de 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)-imidazolidin-2,4-diona (%)	El segundo agente potenciador	Sabor	Base opaca	25% de Sacarina	Intensidad del sabor	Intensidad del enfriamiento
1	2	-	0,5	96,7	0,8	2	2
2	2	0,05% de acetato de metilo	0,5	96,7	0,8	2,5	3
3	2	0,1% de acetato de (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentano	0,5	96,7	0,8	2,5	2
4	2	0,2% de una solución de n-(1-propilbutil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida al 1%	0,5	96,7	0,8	2,5	2,5
5	2	0,2% de una solución de floretina al 10%	0,5	96,7	0,8	2,5	2
6	2	0,05% de ácido clorogénico	0,5	96,7	0,8	2	2
7	2	0,05% de ácido ferúlico	0,5	96,7	0,8	2	2
8	2	0,1% de una solución al 5% de PMF en alcohol	0,5	96,7	0,8	2	2
9	2	0,1% de una mezcla al 5% que comprende una solución de (+)-4-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, (+)-4-(2,3-dihidroxi-3-metilbutoxi)-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, 5,7-dimetoxi-2H-cromen-2-ona, y (+)-9-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-4-metoxi-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona	0,5	96,7	0,8	2	2

Estos datos sugieren que una combinación de 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona y acetato de metilo es más eficaz para potenciar el sabor y el efecto refrescante percibido por el sujeto.

La Tabla 15 a continuación describe tres formulaciones de prueba, que contienen combinaciones de 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona y acetato de mentilo en las proporciones indicadas.

Se pidió a un panel de tres expertos que evaluaran la intensidad del sabor a menta y la intensidad del efecto refrescante de las formulaciones de prueba. Se pidió a los sujetos que aplicaran aproximadamente 1 g de una muestra de prueba en un cepillo de dientes y que enjuagaran el cepillo bajo el grifo durante 5 segundos para humedecer la pasta y ablandar las cerdas. A continuación, los sujetos se cepillaron los dientes con la muestra de prueba aplicada, teniendo cuidado de minimizar cualquier contacto con las encías de los sujetos. A continuación, los sujetos expectoraron la muestra de prueba y se enjuagaron la boca con agua. A continuación, los sujetos clasificaron la intensidad del sabor a menta y la intensidad del efecto refrescante de las fórmulas de prueba. Se pidió a los sujetos que esperaran 15 minutos entre cada muestra. Los resultados se muestran en la Tabla 14.

Tabla 15:

Muestra	Acetato de mentilo (%)	Solución al 0,1% de 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)-imidazolidin-2,4-diona(%)	Relación	Sabor	PG	Base opaca	25% de Sacarina	Intensidad del sabor	Intensidad del enfriamiento
1	0,05	2	1:0, 04	0,5	0	96,6 5	0,8	3,5	4
2	0,1	0,2	1:0, 02	0,5	1,75	96,6 5	0,8	4	4,5
3	0,05	0,1	1:0, 02	0,5	1,9	96,6 5	0,8	3	3,5

Estos datos sugieren que la proporción de acetato de mentilo a 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona en la composición puede estar entre 1:0,00001 y 1:10. Alternativamente entre 1:0,0001 y 1:1, alternativamente entre 1:0,005 y 1:0,1.

Ejemplo 4

Evaluación sensorial de composiciones de enjuague bucal de acuerdo con algunos aspectos presentados en la presente memoria

Los estudios sensoriales descritos en los Ejemplos 1 a 3 anteriores se repetirán con composiciones para el cuidado bucal que comprenden enjuague bucal. Las tablas 16 a 18 describen algunas composiciones de enjuagues bucales que se someterán a prueba.

Tabla 16:

Muestra	Acetato de mentilo	0,2% de 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)-imidazolidin-2,4-diona	Dosificación ppm	Relación	Sabor	PG	RH40	25% de Sacarina	Agua
1	0,01	0	100	-	0,1	1	0,4	0,08	98,4 1
2	0,01	0,01	100 + 0,2	1:0,002	0,1	0,99	0,4	0,08	98,4 1
3	0,01	0,1	100 +2	1:0,002	0,1	0,9	0,4	0,08	98,4 1
4	0,01	1	100 + 20	1:0,2	0,1	0	0,4	0,08	98,4 1
5	0	0,1	2	-	0,1	0,1	0,4	0,08	99,2 2
6	0,001	0,1	10 + 2	1:0,2	0,1	0,099	0,4	0,08	99,2 2
7	0,01	0,1	100 +2	1:0,002	0,1	0,99	0,4	0,08	99,2 2
8	0,1	0,1	1000 +2	1:0,002	0,1	0	0,4	0,08	99,2 2

Tabla 17:

Muestras	Acetato de mentilo	Sabor	PG	RH40	25% de Sacarina	Agua
1	0	0,1	0,1	0,4	0,08	99,32
2	0,005	0,1	0,099	0,4	0,08	99,32
3	0,01	0,1	0,09	0,4	0,08	99,32
4	0,02	0,1	0,08	0,4	0,08	99,32
5	0,1	0,1	0	0,4	0,08	99,32

Tabla 18:

Muestras	0,2% 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona	Sabor	PG	RH40	25% de Sacarina	Agua
1	0	0,1	1	0,4	0,08	99,42
2	0,01	0,1	0,99	0,4	0,08	99,42
3	0,1	0,1	0,9	0,4	0,08	99,42
4	0,2	0,1	0,08	0,4	0,08	99,42
5	1	0,1	0	0,4	0,08	99,42

REIVINDICACIONES

1. Una composición, que comprende:

- a. al menos un compuesto de enfriamiento; y
- b. al menos un agente potenciador que comprende una mezcla de acetato de metilo y al menos otro agente potenciador seleccionado del grupo formado por: (+)-metil(1R)-cis-3-oxo-2-pentil-1-ciclopentanoacetato, n-(1-propilbutil)-1,3-benzodioxol-5-carboxamida, floretina, ácido ferúlico, un ácido ciclohexanocarboxílico, una mezcla que comprende (+)-4-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, (+)-4-(2,3-dihidroxi-3-metilbutoxi)-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, 5,7-dimetoxi-2H-cromen-2-ona, y (+)-9-[(3,3-dimetil-2-oxiranil)metoxi]-4-metoxi-7H-furo[3,2-g]cromen-7-ona, al menos un flavonoide polimetoxi, 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona, y combinaciones de los mismos; en el que la mezcla está presente en la composición en una cantidad suficiente para aumentar la intensidad del sabor del al menos un compuesto de enfriamiento y aumentar la intensidad de la sensación de enfriamiento del al menos un compuesto de enfriamiento, cuando un sujeto entra en contacto con la composición, y en el que la cantidad suficiente de la mezcla es de 0,02 a 10.000 ppm.

2. Una composición para el cuidado bucal que comprende:

- a. la composición de la reivindicación 1; y
- b. un portador aceptable para uso oral.

3. La composición de la reivindicación 1, en la que el al menos un compuesto de enfriamiento se selecciona del grupo que consiste en: mentol, mentona, isopulegol, N-etil p-mentanocarboxamida (WS-3), N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida (WS-23), N-[[5-metil-2-(isopropil)ciclohexil]carbonil]glicinato de etilo, lactato de mentilo, acetal de glicerina de mentona (Frescolat® MGA), succinato de mono-mentilo (Physcool®), glutarato de mono-mentilo, O-mentilglicerina (CoolAct® 10) y 2-sec-butilciclohexanona (Freskomenthe®), mentano, alcanfor, pulegol, cineol, aceite de menta, aceite de menta piperita, aceite de menta verde, aceite de eucalipto, 3-1-mentoxipropano-1,2-diol, 3-1-mentoxi-2-metilpropano-1,2-diol, p-mentano-3,8-diol, 2-1-mentoxietano-1-ol, 3-1-mentoxipropano-1-ol y 4-1-mentoxibutano-1-ol.

4. La composición de la reivindicación 1, en la que la cantidad suficiente de la mezcla es de 0,2 a 20 ppm.

5. La composición de la reivindicación 1, en la que la proporción entre el acetato de metilo y el al menos otro agente potenciador en la mezcla es de 1:0,0001 a 1:1.

6. La composición de la reivindicación 1, en la que la proporción entre el acetato de metilo y el al menos otro agente potenciador en la mezcla es de 1:0,005 a 1:0,1.

7. La composición de la reivindicación 1, en la que la mezcla comprende acetato de metilo y 3-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1-(3-hidroxibencil)imidazolidin-2,4-diona.

8. Un procedimiento,

en el que el procedimiento proporciona una sensación de frescor a un sujeto que lo necesita, en el que el procedimiento comprende poner en contacto al sujeto con la composición de la reivindicación 1, en el que el procedimiento aumenta la intensidad del efecto de enfriamiento del al menos un compuesto de enfriamiento percibido por el sujeto, en comparación con la intensidad del efecto de enfriamiento percibido por un sujeto en contacto con una composición que carece del al menos un agente potenciador, y en el que el procedimiento aumenta la intensidad del sabor del al menos un compuesto refrescante percibido por el sujeto, en comparación con la intensidad del sabor del al menos un compuesto refrescante percibido por un sujeto en contacto con una composición que carece del al menos un agente potenciador.

9. Un procedimiento,

en el que el procedimiento proporciona una sensación de frescor a un sujeto que lo necesita, en el que el procedimiento comprende poner en contacto al sujeto con el producto de cuidado bucal de la reivindicación 2, en el que el procedimiento aumenta la intensidad del efecto refrescante del al menos un compuesto refrescante percibido por el sujeto, en comparación con la intensidad del efecto refrescante percibido por un sujeto en contacto con un producto que carece del al menos un agente potenciador, y en el que el procedimiento aumenta la intensidad del sabor del al menos un compuesto refrescante percibido por el sujeto, en comparación con la intensidad del sabor del al menos un compuesto refrescante percibido por un sujeto en contacto con un producto que carece del al menos un agente potenciador.