



El

Radicacion : 00025234 00000000

VE

Fecha (AMD): 2000-04-06 17:13:13

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 2004 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

00 25234

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

WARNER LAMBERT COMPANY

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

EE.UU.

Departamento o Estado

New Jersey

Dirección

201 Tabor Road

Ciudad

Morris Plains

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID

Dirección y Domicilio

Transv. 6 No. 27-10 Pent-House

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTA

3-417003

Teléfono

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

YU, DAHSHEN;

PARIKH, RITA M;

POZZI, CHARLES; y KOHUT, BRUCE.

Identificación

Ciudadanos de: Taiwan; de EE.UU; EE.UU; EE.UU.

Dirección

-M37 444 Center Grove Road, Nueva Jersey 07869 EE.UU.

-496 Tether Lane, Nueva Jersey 07652 EE.UU;

-28 Ridgewood Parkway West, Nueva Jersey 07834 EE.UU.

-126 Cranmoor Drive, Nueva Jersey

Ciudad

Randolph; Paramus; Denville; y

Tom River.

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

COMPOSICIONES DENTIFRICAS QUE CONTIENEN ZINC

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

EE.UU.

(32) Fecha

Abril 08/99

(31) No. Solicitud

09/288.828.

Para Publicar a los

☒ 6 meses

☐ 12 meses

☐ 18 meses

a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 7/16

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Una composición dentrífica de bajo pH que contiene Zinc,
proporciona mejor biodisponibilidad del zinc mediante la
incorporación de un sistema tampón.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica

☐

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC (Protocolo No.

☒

17877 de Oct.22/97)

Recibo de la tasa respectiva

☒

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación

☐

Si se reivindica prioridad Andina:

Copia de la primera solicitud

☐

Traducción oficial

☐

Si se reivindica prioridad Unionista: SI

Copia certificada de la primera solicitud:

☒

Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción simple

☒

Capítulo descriptivo

☒

Dibujos, planos necesarios

☐

Capítulo reivindicatorio

☒

Tarjeta archivo propietarios según formato

☒

Tarjeta archivo temático según formato

☒

Extracto para publicación según formato

☒

Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms

☐

Otros Documentos

☐

**SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCIÓN Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES
NUEVA Y DE MI PROPIEDAD**

FIRMA

II

NOMBRE RODOLFO RODRIGUEZ MADRID

CC: 3'792.584-Cartagena T.P.No.59.363

COMPOSICIONES DENTÍFRICAS QUE CONTIENEN ZINC

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con composiciones dentífricas anticálculos que contienen zinc. Específicamente, la invención está relacionada con composiciones dentífricas de bajo pH que emplean uno o más compuestos a base de zinc ligeramente solubles como el agente activo. Aún más específicamente, las composiciones dentífricas de acuerdo con la presente invención aumentan significativamente la biodisponibilidad del zinc.

2. DESCRIPCION DEL ARTE RELACIONADO

Se han agregado composiciones a base de zinc a composiciones dentífricas para controlar los cálculos. Ver por ejemplo, la Patente Estadounidense No. 4.100.269 a Pader.

La Solicitud PCT WO 96/03109 a Warner-Lambert Company enseña un dentífrico antiséptico, anticaries que tiene un pH de 3,0 a 5,5. Los acidificantes, que incluyen ácido fosfórico, sales de fosfato ácidas, ácido benzoico y ácidos de grado

alimenticio, tales como ácido cítrico, acidifican el dentífrico. También se puede regular el pH del dentífrico con las sales de los ácidos tales como ácido cítrico y citrato de sodio, ácido fosfórico y fosfato de sodio, fosfato monobásico de sodio y fosfato dibásico de sodio, ácido acético y acetato de sodio, y ácido benzoico y benzoato.

Las Patentes Estadounidenses Nos. 4.545.979 y 4.550.018 a Ambike et al, enseñan una composición para higiene dental en una gama de pH ácido de 3,0 a 5,0, tampones de pH, fluoruro, timol, eucaliptol, salicilato de metilo, y esencias de sabores de menta peperina y menta verde, y 0,1 a 2,0 por ciento en peso de una o más sales de metal alcalino altamente puras de sulfato de dodecilo que tienen menos del 5% de sales que no son de sulfato de dodecil alquilo.

La Patente Canadiense No. 834131 de Tisserand enseña una preparación dentífrica que tiene un pH ácido de 3,8 a 5,8, optativamente un pH de 4,0 a 5,5 y más preferentemente un pH de 4,0 a 4,8; fluoruro; y contiene esencias de sabor tales como mentol, salicilato de metilo o esencia de tomillo y otros sabores, de manera tal que la composición está sustancialmente libre de terpenos de hidrocarburos. Según Tisserand, cuando se emplean aceites esenciales que no están libres de terpenos en un dentífrico a base de fluoruro que tiene un pH en la gama de

3,8 a 5,8, el sabor desarrolla un gusto rancio y agrio en un período menor de 3 meses.

Si bien el arte previo revela pasta dental y otras composiciones dentífricas de bajo pH que contienen zinc, existe una necesidad de composiciones dentífricas que suministren biodisponibilidad aumentada de zinc, de manera que se pueda disminuir el contenido de zinc efectivo. Se cree que los compuestos a base de zinc tienden a ser astringentes. En consecuencia, la reducción del contenido de zinc en el producto puede mejorar la aceptabilidad del producto por el consumidor.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está relacionada con composiciones dentífricas que incluyen uno o más compuestos a base de zinc ligeramente solubles. El término "ligeramente soluble" significa que el compuesto a base de zinc es soluble en agua, no más de un 0,5% en peso. Las composiciones dentífricas de acuerdo con la presente invención también incluyen un sistema tampón; y un vehículo oral, donde la composición dentífrica tiene un pH de 3,0 a 5,5, el compuesto a base de zinc está en una cantidad suficiente para proporcionar al menos 2000 ppm de

ion zinc y la cantidad de ion zinc que está biodisponible es de por lo menos 1000 ppm.

Las composiciones dentífricas de acuerdo con la presente invención contienen iones zinc y un agente tampón que produce una biodisponibilidad significativa e inesperadamente aumentada de zinc.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Las composiciones dentífricas de acuerdo con la presente invención incluyen una fuente de zinc. Se sabe que el zinc ayuda a prevenir el sarro en la cavidad bucal. Los compuestos a base de zinc que se pueden usar en la presente invención incluyen

Bacitracina de Zinc	Oxido de Zinc
Citrato de Zinc	Peróxido de Zinc
Tribromosalicilanilida de Zinc	Fosfato de Zinc
Carbonato de Zinc	Pirofosfato de Zinc
Fluoruro de Zinc	Silicato de Zinc
Formato de Zinc	Estearato de Zinc
Lactato de Zinc	Tanato de Zinc
Oleato de Zinc	Oxalato de Zinc
	Cloruro de Zinc

Las sales preferidas son citrato de zinc, óxido de zinc, pirofosfato de zinc, y silicato de zinc. La sal más preferida es el citrato de zinc.

La sal de zinc se agrega a la composición en una cantidad suficiente para proporcionar iones zinc en una cantidad del 0,01 al 1,0% en peso de la composición. Preferentemente, la cantidad de sal de zinc agregada a la composición es suficiente para proporcionar iones zinc en una cantidad del 0,02 al 0,7% en peso de la composición. Más preferentemente, la cantidad de sal de zinc agregada a la composición es suficiente para proporcionar iones zinc en una cantidad del 0,05 al 0,5% en peso de la composición. Aún más preferentemente, la cantidad de sal de zinc agregada a la composición es suficiente para proporcionar iones zinc en una cantidad del 0,1 al 0,3% en peso de la composición.

La cantidad de sal de zinc agregada a las composiciones debería ser suficiente para proporcionar las cantidades de ion zinc listadas arriba. La cantidad exacta de sal de zinc usada puede ser determinada rápidamente por un conocedor ordinario del arte y depende de la sal que se use.

El pH de la realización preferida de acuerdo con la presente invención es de 3,0 a 5,5. Se ha hallado que un pH

mayor disminuye la actividad antiséptica de la composición dentífrica.

El pH del dentífrico reivindicado se ajusta por debajo de 5,5 usando acidificantes de grado alimenticio o farmacéutico. Estos pueden incluir, en forma no taxativa, uno o una combinación de los siguientes: ácido fosfórico, ácido benzoico, ácido cítrico, u otros ácidos tricarboxílicos y similares. Los acidificantes más preferidos en la presente invención incluyen una mezcla de ácido fosfórico del 0,01% en peso al 3,0% en peso, preferentemente en la gama del 0,1% al 1,5% en peso y más preferentemente en la gama del 0,2% en peso al 0,75% en peso; fosfato de sodio monobásico del 0,01% en peso al 1% en peso, preferentemente del 0,1% en peso al 0,5% en peso y más preferentemente del 0,2% en peso al 0,4% en peso; fosfato de sodio dibásico del 0,001% en peso al 1,0% en peso, preferentemente del 0,01% en peso al 0,5% en peso y más preferentemente del 0,01% en peso al 0,05% en peso; y ácido benzoico en la gama del 0,01% en peso al 1,0% en peso, preferentemente del 0,05% en peso al 0,5% en peso y más preferentemente del 0,08% en peso al 0,35% en peso. La cantidad exacta del acidificante agregado depende del pH y de la capacidad de tampón finales deseados.

El pH de los productos se puede regular con sales de los ácidos en cuestión. Los sistemas tampones comunes incluyen ácido fosfórico y sales de fosfato de sodio, o ácido cítrico y citrato de sodio. Los tampones adecuados para su uso en esta invención incluyen ácido cítrico y citrato de sodio, ácido fosfórico y fosfato de sodio, fosfato monobásico de sodio, fosfato dibásico de sodio, ácido acético y acetato de sodio, ácido succínico y succinato de sodio, ácido aconítico y aconitato de sodio y ácido benzoico y benzoato de sodio en cantidades de hasta el 1% en peso, preferentemente del 0,05% en peso al 0,75% en peso de la composición y más preferentemente del 0,1% en peso al 0,55 en peso de la composición.

Las composiciones dentífricas de acuerdo con la presente invención contienen agentes antimicrobianos y uno o más compuestos liberadores de fluoruro que proporcionan actividad anticaries. Las composiciones dentífricas de esta invención también contienen, en forma no taxativa, uno o más de los siguientes aditivos: abrasivos, agentes tensoactivos, ligantes y espesantes, humectantes, edulcorantes, agentes desensibilizantes, sabores, colores y conservantes. Los ingredientes activos y aditivos precedentes se combinan en un vehículo hidratado o anhidro para formar un sólido (es decir,

polvo dentífrico), un semisólido (es decir, pasta o gel), o un líquido.

La presente invención también puede incluir un agente antimicrobiano. Una clase de agente antimicrobiano conocido para su uso en dentífricos es el agente antimicrobiano no catiónico. Un agente antimicrobiano sustancialmente insoluble en agua tiene una solubilidad en agua a 25°C inferior al 1%, preferentemente inferior al 0,5% y más preferentemente inferior al 0,1%. Los agentes antimicrobianos empleados en composiciones dentífricas de esta invención se pueden considerar como de carácter esencialmente no iónico. Sin embargo, muchos compuestos antimicrobianos adecuados contienen uno más grupos hidroxifenólicos que pueden ser ionizables a ciertos pH. Una descripción más exacta de la clase general de agentes antimicrobianos útiles en la composición dentífrica de esta invención es que son de naturaleza no catiónica.

Ejemplos de clases de agentes antimicrobianos no catiónicos que se pueden emplear en la composición dentífrica de la invención son los compuestos fenólicos y bisfenólicos, éteres de difenilo halogenados, ésteres de benzoato y carbanilidas.

Ejemplos de los compuestos antimicrobianos fenólicos, que incluyen las salicilanilidas halogenadas, son 2-fenilfenol, 4-clorofenol, 4-cloro-2-metilfenol, 4-cloro-3-metilfenol, 4-cloro-3,5-dimetilfenol, 2,4-dicloro-3,5-dimetilfenol, 3,4,5,6-tetrabromo-2-metilfenol, 5-metil-2-pentilfenol, 4-isopropil-3-metilfenol, 5-cloro-2-hidroxidifenilmetano, 4',5-dibromosalicilanilida, 3,4',5-triclorosalicilanilida, 3,4',5-tribromosalicilanilida, 2,3,3',5-tetraclorosalicilanilida, 3,3',4,5'-tetraclorosalicilanilida, 3,5-dibromo-3'-trifluorometilsalicilanilida, 5-n-octanoil-3'-trifluorometilsalicilanilida.

Entre los compuestos bifenólicos se puede mencionar 2,2'-metilenbis(3,4,6-triclorofenol), 2,2'-metilenbis(4-clorofenol), 2,2'-metilenbis(4-cloro-6-bromofenol), sulfuro de bis(2-hidroxi-3,5-diclorofenilo), sulfuro de bis(2-hidroxi-5-clorofenilo).

Estos agentes antibacterianos se pueden emplear en la forma de sus derivados de zinc, muchos de los cuales se revelan en la Patente Estadounidense No. 4.022.880.

Ejemplos de la clase de éteres de hidroxidifenilo halogenados son los compuestos: éter de 2',4,4'-tricloro-2-

hidroxi-difenilo y éter de 2,2'-dihidroxi-5,5'-dibromo-difenilo.

Otra clase conocida de agentes antimicrobianos no catiónicos son los ésteres del ácido p-hidroxibenzoico, especialmente los ésteres de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, hexilo, heptilo y bencilo.

También se pueden usar carbanilidas halogenadas, cuya clase se tipifica con 3,4,4'-triclorocarbanilida, 3-trifluorometil-4,4'-diclorocarbanilida, 3,3',4-triclorocarbanilida.

También se pueden usar otros agentes antimicrobianos no catiónicos sustancialmente insolubles en agua, por ejemplo alcohol 2,4-diclorobencilo, alcohol 3,4-diclorobencilo, y 3-(4-clorofenoxi)-propan-1,2-diol.

Los agentes antimicrobianos mencionados arriba que son adecuados para su uso en dentífricos no son antibióticos. Generalmente no se usan antibióticos, de manera de impedir el riesgo del desarrollo de cepas de bacterias resistentes. El agente antimicrobiano generalmente se usa en una cantidad del 0,01 al 5%, preferentemente del 0,05 al 1% en peso del

dentífrico. Naturalmente se puede usar una mezcla de agentes antimicrobianos.

Las composiciones dentífricas de acuerdo con la presente invención también pueden incluir aceites esenciales. Los aceites esenciales son aceites aromáticos volátiles que son sintéticos o se obtienen de plantas por destilación, expresión o extracción. Los aceites esenciales generalmente transportan el olor o sabor de la planta de donde se los obtiene. Si se usan en las composiciones dentífricas de esta invención, los aceites esenciales proporcionan actividad antigingivitis. Algunos de estos aceites esenciales también actúan como agentes saborizantes. Los aceites esenciales de esta invención incluyen, en forma no taxativa, timol, mentol, salicilato de metilo (esencia de gaulteria) y eucaliptol. El timol, también conocido con la fórmula química 5-metil 2-(1-metiletil)fenol, se obtiene del aceite esencial de Thymus vulgaris Labiatae y Monarda punctata Labiatae. El timol es un polvo cristalino blanco con un olor y sabor aromático. El timol es soluble en solventes orgánicos pero sólo ligeramente soluble en agua desionizada.

El mentol se aísla principalmente del aceite de Mentha arvensis. En su forma comercial, el mentol está disponible como cristales de L-mentol obtenidos de un proceso que

consiste en el enfriamiento del aceite. La destilación fraccionada de esencia de menta peperina que generalmente contiene un 40% a 65% de mentol representa otra importante fuente de mentol. También existen fuentes sintéticas de L-mentol.

El eucaliptol se obtiene del árbol eucalipto. Este aceite esencial, que tiene un olor alcanforado y sabor refrescante, generalmente se combina con otros aceites esenciales tales como mentol en formulaciones de confituras para impartir efecto medicinal. Las combinaciones de mentol y eucaliptol son ampliamente usadas. Los usos particularmente preferidos de la combinación de mentol y eucaliptol incluyen, de acuerdo con la presente invención, dentífricos tales como pastas dentífricas y geles dentífricos.

El salicilato de metilo es el principal ingrediente de muchos aceites esenciales, que constituyen el 99% de esencia de gaulteria (Gaultheria procumbens) y abeto dulce (Betula lenta). El salicilato de metilo, que tiene un aroma refrescante distinguible, se usa ampliamente en enjuagues bucales, gomas de mascar y otras preparaciones orales y farmacéuticas.

Las cantidades de aceites esenciales que se pueden usar en las composiciones dentífricas de la presente invención son del 0,46% al 0,5623% de timol, del 0,4644% al 0,5676% de salicilato de metilo, del 0,306% al 0,374% de mentol y del 0,6971% al 0,8519% de eucaliptol y son clínicamente efectivas en la inhibición de la gingivitis. Más preferentemente un dentífrico de acuerdo con la presente invención contiene un 0,5112% de timol, un 0,5160% de salicilato de metilo, un 0,34% de mentol y un 0,7745% de eucaliptol y es clínicamente efectiva en la inhibición de la gingivitis.

Los compuestos liberadores de fluoruro se pueden usar en las composiciones dentífricas de la presente invención. Estos compuestos pueden ser total o ligeramente solubles en agua, liberan iones fluoruro o iones que contienen fluoruro en agua y no reaccionan con otros componentes en la composición. Se sabe bien que las composiciones dentífricas que contienen compuestos liberadores de fluoruro ayudan a prevenir caries dentales. Compuestos liberadores de fluoruro típicos son las sales de fluoruro inorgánicas tales como sales de metales alcalinotérreos, de metales alcalinos y de metales pesados solubles en agua. El monofluorofosfato de sodio, el fluoruro de sodio, el fluoruro estañoso y mezclas de estas composiciones son preferidos.

La cantidad del compuesto liberador de fluoruro presente en las composiciones dentífricas de esta invención debe ser no tóxica. La cantidad específica depende del tipo de compuesto liberador de fluoruro empleado, de la solubilidad del compuesto liberador de fluoruro y de la formulación de la composición dentífrica. En general el compuesto liberador de fluoruro está presente en una cantidad en peso de hasta el 1,2% en peso, preferentemente del 0,1% en peso al 1,0% en peso, y más preferentemente del 0,175% en peso al 0,8% en peso de la composición dentífrica, de manera de proporcionar 800 - 1500 ppm de F^- .

Los agentes tensoactivos o agentes activos de superficie son compuestos orgánicos que reducen la tensión superficial entre líquidos y ayudan en la dispersión de una composición en toda la cavidad bucal. El agente tensoactivo de la presente invención puede ser aniónico, no iónico, o anfótero. Las composiciones para higiene bucal o dentífricas de la presente invención pueden contener agentes tensoactivos en cantidades de hasta el 5,0% en peso; preferentemente del 0,1% en peso al 3,0% en peso de la composición dentífrica; y más preferentemente del 0,2% en peso al 2,0% en peso de la composición dentífrica.

Los agentes tensoactivos más preferidos son los aniónicos. Estos agentes tensoactivos aniónicos incluyen, en forma no taxativa, lauril sulfato de sodio, lauroil sarcosinato de sodio, metil cocoil taurato de sodio, y lauril sulfosuccinato disódico. Un agente tensoactivo preferido es el lauril sulfato de sodio. Las composiciones de acuerdo con la presente invención están sustancialmente libres de una o más sales de metales alcalinos altamente puras de sulfato de dodecilo que tienen menos del 5% de sales que no son sulfato de dodecil alquilo.

Los agentes tensoactivos anfóteros tienen la capacidad de comportarse como un ácido o como una base e incluyen derivados de imidazol cuaternizado. Los agentes tensoactivos anfóteros preferidos incluyen derivados de (alquil) amino-alquilen amina alquilada de cadena larga, también llamada MIRANOL®, fabricada por Rhone-Poulanc, Cranberry, New Jersey.

Los edulcorantes naturales y artificiales se pueden usar en las composiciones dentífricas. El edulcorante se puede seleccionar de una amplia gama de materiales conocidos que incluyen edulcorantes solubles en agua naturales, edulcorantes solubles en agua artificiales y edulcorantes solubles en agua modificados derivados de edulcorantes solubles en agua naturales. Los edulcorantes solubles en agua artificiales

incluyen, en forma no taxativa, sales de sacarina solubles, ej. sales de sacarina de sodio o calcio, sales de ciclamato, la sal de sodio, amonio o calcio del 2,2-dióxido de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazin-4-ona, la sal de potasio del 2,2-dióxido de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazin-4-ona (Acesulfame-K o Acesulfamo de Potasio), la forma de ácido libre de los edulcorantes a base de sacarina y dipéptido, tales como los edulcorantes derivados del ácido L-aspartico. Los edulcorantes a base de dipéptido incluyen metil éster de L-aspartil-L-fenilalanina (Aspartamo) y materiales descritos en la Patente Estadounidense No. 3.492.131, hidrato de L-alfa-aspartil-N-(2,2,4,4-tetrametil-3-tietanil)-D-alaninamida (Alitamo), metil ésteres de L-aspartil-L-fenilglicerina y L-aspartil-L-2,5-dihidrofénilglicina, L-aspartil-2,5-dihidro-L-fenilalanina y L-aspartil-L-(1-ciclohexen)-alanina. Los edulcorantes solubles en agua naturales incluyen, en forma no taxativa, alcoholes de azúcar, que incluyen sorbitol como 70% de solución de sorbitol, manitol, xilitol, maltitol, hidrolisatos de almidón hidrogenado y mezclas de ellos.

Los edulcorantes solubles en agua derivados de edulcorantes solubles en agua naturales incluyen, en forma no taxativa, derivados clorados de azúcar, conocidos, por ejemplo, con la designación de producto Sucralose; y

edulcorantes derivados de proteínas tales como thaumaococcus danielli (Taumatina I y II).

La solución de sorbitol brinda dulzura y cuerpo a la composición y da una sensación deseable en la boca. La solución de sorbitol también aumenta el sabor, impide el sabor agrio y proporciona una sensación fresca y vivaz en la boca. También impide que se forme una masa y partes endurecidas en el dentífrico.

En general, se utiliza una cantidad efectiva de edulcorante para proporcionar el nivel de dulzura deseado en cualquier realización particular de las composiciones dentífricas de acuerdo con la presente invención. Esta cantidad varía con el edulcorante seleccionado y la forma final de la composición. La cantidad de edulcorante normalmente presente es del 0,0025% en peso al 60% en peso de la composición dentífrica. La gama exacta de las cantidades para cada tipo de edulcorante en un dentífrico será determinada rápidamente por el conocedor del arte.

Los sabores que se pueden usar en la invención incluyen sabores naturales y artificiales conocidos en el arte de los dentífricos. Los sabores adecuados incluyen, en forma no taxativa, mentas, tales como menta peperina, sabores de cítricos tales como naranja y limón, vainilla artificial,

canela, sabores de diversas frutas, y similares. El anetol (o alcanfor de anís, p-propenil anisol) es un constituyente de sabor de las esencias de anís e hinojo que se usan ampliamente como agente saborizante y antiséptico y se lo consideró útil para enmascarar el sabor agrio del timol.

La cantidad de sabor normalmente es una cuestión de preferencia sujeta al tipo de composición dentífrica final, el sabor individual usado y la resistencia del sabor que se deseen. Los sabores preferentemente se utilizan en cantidades que pueden estar en la gama del 0,01% en peso al 6% en peso de la composición dentífrica. Los sabores usados en las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden aceites saborizantes que no están sustancialmente libres de terpenos.

Los agentes colorantes se usan en cantidades efectivas para producir un dentífrico del color deseado. Estos agentes colorantes se pueden incorporar en cantidades de hasta el 3% en peso de la composición dentífrica. Los agentes colorantes también pueden incluir colores de alimentos naturales y colorantes adecuados para aplicaciones de alimentos, drogas y cosméticos. Estos agentes colorantes son conocidos como colorantes y lacas FD & C. Los materiales colorantes son preferentemente solubles en agua. Ejemplos no taxativos

ilustrativos incluyen el colorante indigoide conocido como Azul FD&C No.1, y Amarillo D&C No. 10. Se puede hallar un listado completo de todos los colorantes FD&C y sus estructuras químicas correspondientes en la Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology [Enciclopedia Kirk-Othmer de Tecnología Química], 3a. Edición, en el volumen 5 en las páginas 857-884. Se puede incorporar un opacante preferido, el dióxido de titanio, en cantidades de hasta el 2,0% en peso, preferentemente inferiores al 1,0% en peso de la composición y más preferentemente inferiores al 0,4% en peso.

Los humectantes adecuados en esta invención incluyen sorbitol, como 70% de solución de sorbitol, glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, mezclas de ellos, y similares. Los humectantes pueden estar presentes en cantidades del 1,0% al 75,0% en peso de la composición dentífrica.

Las sustancias abrasivas adecuadas para su uso en esta invención deben ser compatibles con el bajo pH de la composición e incluyen sílice hidratada, alúmina o metafosfatos metal alcalino. Los abrasivos de sílice en la composición dentífrica de acuerdo con esta invención pueden incluir, entre otros, ZEODENT® (113), fabricado por J.M. Huber Corp., y SYLOID® o SYLODENT®, fabricados por W.R. Grade Co.

Estos agentes de pulimiento se pueden usar en cantidades de hasta el 75,0% en peso de la composición, preferentemente en cantidades del 5,0% en peso al 40% en peso de la composición y más preferentemente del 5,0% en peso al 30,0% en peso de la composición.

La composición dentífrica incluye un vehículo oral que puede ser una pasta, gel, polvo o líquido. Según cuál sea la forma del dentífrico, la composición también puede incluir ligantes o agentes gelificantes para proporcionar una consistencia deseada. Los agentes gelificantes tales como hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, metil celulosa, goma xantan, sílices gelificantes y similares se pueden usar solos o en combinación. El sistema gelificante preferido es una mezcla de carboxi metil celulosa, goma xantan y sílice gelificante. Los agentes gelificantes pueden usarse en cantidades del 0,5% en peso al 30% en peso, preferentemente del 5,0% en peso al 15,0% en peso de la composición dentífrica, y más preferentemente del 7,0% en peso al 20% en peso de la composición.

La composición dentífrica de esta invención también puede contener un agente desensibilizante tal como cloruro de estronio, nitrato de potasio o citrato de sodio y ácido

cítrico, que pueden usarse en una cantidad del 0,5% en peso al 10% en peso.

Conservantes adecuados incluyen ácido benzoico, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), ácido ascórbico, metil parabeno, propil parabeno, tocoferoles y mezclas de ellos. Cuando se los usa, los conservantes están generalmente presentes en cantidades de hasta el 1,0% en peso, y preferentemente del 0,1% en peso al 1,0% en peso de la composición de gel dentífrico.

La presente invención se ilustra más con los siguientes ejemplos no taxativos. Todas las partes y porcentajes en los ejemplos y en toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones son en peso de la composición final a menos que se especifique lo contrario.

Ejemplos 1-2 y Ejemplo Comparativo 1

Se formularon composiciones dentífricas con los ingredientes listados en la Tabla 1.

Tabla 1

NUMERO DE FORMULA	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo Comparativo 1
pH	4,5	4,5	7,0
TIMOL	0,5112	0,5112	0
SALICILATO DE METILO	0,5160	0,5160	0
MENTOL	0,3400	0,3400	0
EUCALIPTOL	0,7745	0,7745	0
GLICERINA	6,0000	6,0000	15,0
SORBITOL (70%)	40,0000	40,0000	47,0
AGUA	22,4910	23,4910	cant.suf.
PEG 1450	3,0000	3,0000	0
GOMA XANTAN	0,2500	0,2500	0,3
CMC DE Na	1,2000	1,2000	0
SABOR	0,2250	0,2250	1,8
MFP DE SODIO	0,760	0,760	0,76
SACARINA DE Na	1,2000	1,2000	0,2
NaH ₂ PO ₄	0,25	0,25	0
Na ₂ HPO ₄	0,0300	0,0300	0
CITRATO DE ZINC	2,0	1,0	2,0
TiO ₂	0,3500	0,3500	

SILICE	11,0	11,0	20,0
GELIFICANTE			
SILICE ABRASIVA	7,0	7,0	0
SLS	1,5	1,5	1,5
ACIDO FOSFORICO	0,45	0,45	
ACIDO BENZOICO	0,15	0,15	
COLOR	0,0022	0,0022	0,004

Estudios de biodisponibilidad

La biodisponibilidad del zinc en las composiciones de acuerdo con la presente invención se midió usando el siguiente método. La biodisponibilidad es la cantidad de ion zinc presente en una suspensión dentífrica después de 60 segundos de mezcla. Esto se aproxima a la cantidad de tiempo que la persona promedio aplica una composición dentífrica a los dientes mediante cepillado.

Suspensiones en Ensayo:

Para cada dentífrico, se fabrica una suspensión de dentífrico en agua 1:3 agregando 12g de agua doble desionizada a 4 g de dentífrico en un tubo de ensayo de base plana de 30 ml y dispersando 60 segundos revolviendo o usando un

dispositivo mezclador sin aire. Inmediatamente se colocan alícuotas de las suspensiones en tubos microcentrífugos Eppendorf de plástico y se centrifuga a 12.000 rpm. Las alícuotas del supernadante se remueven con una pipeta sin mover la pastilla e inmediatamente se mide el zinc biodisponible como se describe a continuación.

Análisis del zinc biodisponible:

Se diluye una muestra de cada solución con la solución apropiada y se determina el contenido de zinc comparando con una curva estándar preparada en forma similar. Se usa un Espectrofotómetro Perkin-Elmer AA 303 equipado con una lámpara de cátodo hueco de zinc, para la determinación del contenido de zinc de las soluciones. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2

2^{da} pH
2^{da} 7.0
2^{da} 4.5
3^{da} 4.5

	Contenido de Citrato de Zinc	Cantidad Total de Zinc	Cantidad de Zinc Biodisponible
Ejemplo Comparativo	2%	6.200 ppm	1.550 ppm
Ejemplo 1	2%	6.200 ppm	2.170 ppm
Ejemplo 2	1%	3.100 ppm	1.550 ppm

Como se puede ver en los resultados listados en la TABLA 2, el Ejemplo 1 suministró un 30% más de zinc que el ejemplo comparativo aún cuando tenía la misma cantidad de zinc. Además, el Ejemplo 2, que tiene la mitad de la cantidad de zinc del ejemplo comparativo, pudo suministrar la misma cantidad de zinc que el ejemplo comparativo.

Se realizaron estudios en animales y clínicos para determinar el nivel de reducción de cálculos.

Cálculos en Ratas

Se realizaron estudios en ratas aplicando cada composición a los dientes de ratas individuales con un tapón de algodón todas las mañanas y las tardes durante 5 días de

una semana durante un período de tres semanas. Se calificó la formación de cálculos de acuerdo con el método de Francis y Briner, Journal of Dental Research, Vol. 48, 1185-1195 (1969). Los resultados se presentaron en la Tabla 3. Los resultados del estudio de cálculos en ratas indican que la formulación de esta invención (es decir, el ejemplo 2) fue efectiva en la reducción de la formación de cálculos aún cuando esté presente sólo el 1% de citrato de zinc.

Estudio de Cálculos Clínico Humano

Se ensayó la inhibición de cálculos de las composiciones dentífricas de acuerdo con los ejemplos 1 y 2, en un estudio clínico. Este estudio comprendió las siguientes etapas:

1. Los participantes se someten a una limpieza dental profunda para remover todo el sarro
2. Los participantes luego usan el placebo del ensayo Crest® Regular, durante tres meses
3. Se evalúa y califica el nivel de formación de sarro de los participantes, luego se los separa en 3 grupos de tratamiento equilibrados
4. Los participantes se someten a una segunda limpieza dental para remover todo el sarro.

5. Los participantes usan productos 1% ZCT, 2% ZCT o placebo durante tres meses

6. Se evalúa y califica nuevamente el nivel de formación de sarro de los participantes usando el método de Volpe Manhold

Los resultados se presentan también en la Tabla 3. Los resultados clínicos indican que la formulación de esta invención (es decir, el ejemplo 2) proporciona excelente inhibición de cálculos aún cuando sólo el 1% de citrato de zinc esté presente en la fórmula.

Tabla 3

	Cantidad de Zinc Biodisponible	Reducción de Cálculos (en ratas)	Reducción de Cálculos (en humanos)
Ejemplo Comparativo	1.550 ppm	15%	32%
Ejemplo 1	2.170 ppm	15%	29%
Ejemplo 2	1.550 ppm	155	26%

Como se puede ver en los resultados listados en la TABLA 3, el Ejemplo 2, que suministra la misma cantidad de zinc biodisponible que el ejemplo comparativo, pudo lograr una reducción de cálculos en paridad con el ejemplo comparativo.

Como la invención se ha descripto en detalle y con referencia a ejemplos específicos de ella, será evidente para los conocedores del arte que se pueden hacer diversos cambios y modificaciones en ella sin apartarse del espíritu y alcance de ella.

REIVINDICACIONES

Habiendo descripto y determinado la naturaleza y alcance de la presente invención y la manera en que la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara que lo que reivindica como invención y de propiedad exclusiva es:

1. Una composición dentífrica caracterizada porque comprende:

un compuesto a base de zinc,

un sistema tampón; y

un vehículo oral, donde la composición dentífrica tiene un pH de 3,0 a 5,5, el compuesto a base de zinc está en una cantidad suficiente para proporcionar al menos 2000 ppm de ion zinc y la cantidad de ion zinc que está biodisponible es de por lo menos 1000 ppm.

2. La composición dentífrica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el pH es de 4,5.

3. La composición dentífrica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el sistema tampón comprende un ácido y al menos una sal correspondiente.

4. La composición dentífrica de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada porque el ácido y la sal correspondiente se seleccionan del grupo formado por ácido cítrico y citrato de

sodio, ácido fosfórico y fosfato de sodio, fosfato monobásico de sodio y fosfato disódico de sodio, ácido acético y acetato de sodio, ácido succínico y succinato de sodio, ácido aconítico y aconitato de sodio, y ácido benzoico y benzoato de sodio.

5. La composición dentífrica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el compuesto a base de zinc se selecciona del grupo formado por citrato de zinc, óxido de zinc, pirofosfato de zinc y silicato de zinc.

6. La composición dentífrica de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada porque el compuesto a base de zinc es citrato de zinc.

RESUMEN DE LA INVENCION

Una composición dentífrica de bajo pH que contiene zinc, proporciona mejor biodisponibilidad del zinc mediante la incorporación de un sistema tampón.

ZINC CONTAINING DENTIFRICE COMPOSITIONS

BACKGROUND OF THE INVENTION

1. FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates to zinc containing anticalculus dentifrice compositions. Specifically, the invention is directed to low pH dentifrice compositions employing one or more slightly soluble zinc compounds as the active agent. Even more specifically, the dentifrice compositions according to the present invention significantly enhance the bioavailability of zinc.

10 2. DESCRIPTION OF RELATED ART

 Zinc compositions have been added to dentifrice compositions for controlling calculus. See for example, U.S. Patent No. 4,100,269 to Pader.

 PCT Application WO 96/03109 to Warner-Lambert Company teaches an antiseptic, anticaries dentifrice having a pH of about 3.0 to about 5.5. Acidifiers,
15 including phosphoric acid, acidic phosphate salts, benzoic acid and food grade acids, such as citric acid, acidify the dentifrice. The dentifrice may also be buffered by salts of the acids such as citric acid-sodium citrate, phosphoric acid- sodium phosphate, sodium monobasic phosphate-sodium dibasic phosphate, acetic acid-sodium acetate, and benzoic acid and benzoate.

20 U.S. Patents Nos. 4,545,979 and 4,550,018 to Ambike et al. teach a dental hygiene composition in an acidic pH range of from 3.0 to 5.0, pH buffers, fluoride, thymol, eucalyptol, methyl salicylate, peppermint and spearmint oil flavors, and 0.1 to 2.0 percent by weight of one or more highly pure alkali metal salts of dodecyl sulphate having less than 5% non-dodecyl alkyl sulphate salts.

Canadian Patent No. 834131 to Tisserand teaches a dentifrice preparation that has an acidic pH of about 3.8 to 5.8, optimally a pH of 4.0 to 5.5, and most preferably a pH of 4.0 to 4.8; fluoride; and contains flavor oils such as menthol, methyl salicylate or thyme oil and other flavors such that the composition is substantially free of hydrocarbon terpenes. According to Tisserand when essential oils which are not free of terpenes are employed in a fluoride dentifrice which has a pH in the range of about 3.8 to 5.8 the flavor develops a pronounced rancid and sour taste in a period of less than 3 months.

While the prior art discloses low pH toothpaste and other dentifrice compositions that contain zinc, there is a need for dentifrice compositions that deliver enhanced bioavailable zinc so that the effective zinc content can be lowered. It is believed that the zinc compounds tend to be astringent. Therefore, reducing the zinc content in the product can improve the consumer acceptability of the product.

15

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to dentifrice compositions including one or more slightly soluble zinc compounds. The term slightly soluble means that the zinc compound is not more than about 0.5% w/w soluble in water. The dentifrice compositions according to the present invention also include a buffer system; and an oral vehicle, wherein the dentifrice composition has a pH from about 3.0 to about 5.5. the zinc compound is in an amount sufficient to provide at least about 2000 ppm of zinc ion and the amount of zinc ion that is bioavailable is at least about 1000 ppm.

The dentifrice compositions according to the present invention contain zinc ions and a buffering agent that produces a significantly and unexpectedly enhanced bioavailability of zinc.

DETAILED DESCRIPTION OF PREFERRED EMBODIMENTS

5 The dentifrice compositions according to the present invention include a zinc source. Zinc is known to help prevent tartar in the oral cavity. The zinc compounds that can be used in the present invention include

- | | |
|-----------------------------|--------------------|
| Zinc Bacitracin | Zinc Oxide |
| Zinc Citrate | Zinc Peroxide |
| Zinc Tribromosalicylanilide | Zinc Phosphate |
| Zinc Carbonate | Zinc Pyrophosphate |
| Zinc Fluoride | Zinc Silicate |
| Zinc Formate | Zinc Stearate |
| Zinc Lactate | Zinc Tannate |
| Zinc Oleate | Zinc Oxalate |
| | Zinc Chloride |

Preferred salts are zinc citrate, zinc oxide, zinc pyrophosphate, and zinc silicate. The most preferred salt is zinc citrate.

10 The zinc salt is added to the composition in an amount sufficient to provide zinc ions in an amount from about 0.01 to about 1.0 % w/w of the composition. Preferably the amount of zinc salt added to the composition is sufficient to provide zinc ions in an amount from about 0.02 to about 0.7% w/w of the composition. More preferably, the

amount of zinc salt added to the composition is sufficient to provide zinc ions in an amount from about 0.05 to about 0.5% w/w of the composition. Even more preferably, the amount of zinc salt added to the composition is sufficient to provide zinc ions in an amount from about 0.1 to about 0.3% w/w of the composition.

5 The amount of zinc salt added to the compositions should be sufficient to provide the amounts of zinc ion listed above. The exact amount of zinc salt used can be readily determined to one of ordinary skill in the art and is dependent upon the salt used.

 The pH for the preferred embodiment according to the present invention is from about 3.0 to about 5.5. A pH greater than about 5.5 has been found to decrease the
10 antiseptic activity of the dentifrice composition.

 The pH of the claimed dentifrice is adjusted to below 5.5 using suitable food or pharmaceutical grade acidifiers. These could include, but are not limited to, one or a combination of the following: phosphoric acid, benzoic acid, citric acid, or other tricarboxylic acids, and the like. The most preferred acidifiers in the present invention
15 include a mixture of phosphoric acid from about 0.01% w/w to about 3.0% w/w, preferably in the range of from about 0.1% w/w to about 1.5% w/w, and most preferably in the range of from about 0.2% w/w to about 0.75% w/w; monobasic sodium phosphate from about 0.01% w/w to about 1% w/w, preferably from about 0.1% w/w to about 0.5% w/w, and most preferably from about 0.2% w/w to about 0.4% w/w; dibasic
20 sodium phosphate from about 0.001% w/w to about 1.0% w/w, preferably from about 0.01% w/w to about 0.5% w/w, and most preferably from about 0.01% w/w to about 0.05% w/w; and benzoic acid in the range of from about 0.01% w/w to about 1.0% w/w, preferably from about 0.05% w/w to about 0.5% w/w, and most preferably from about

0.08% w/w to about 0.35% w/w. The exact amount of acidifier added will depend on the final pH and buffer capacity desired.

The pH of the products may be buffered with salts of the acids in question. Common buffer systems include phosphoric acid and sodium phosphate salts, or citric acid and sodium citrate. Suitable buffers for use in this invention include citric acid-sodium citrate, phosphoric acid-sodium phosphate, sodium monobasic phosphate, sodium dibasic phosphate, acetic acid-sodium acetate, succinic acid-sodium succinate, aconitic acid-sodium aconitate and benzoic acid-sodium benzoate in amounts up to about 1% w/w, preferably from about 0.05% w/w to about 0.75% w/w of the composition, and most preferably from about 0.1% w/w to about 0.5% w/w of the composition.

The dentifrice compositions according to the present invention contain anti-microbial agents and one or more fluoride-releasing compounds that provide anticaries activity. Dentifrice compositions of this invention also contain, but are not limited to, one or more of the following dentifrice additives: abrasives, surfactants, binders and thickeners, humectants, sweeteners, desensitizing agents, flavors, colors, and preservatives. The preceding active ingredients and additives are combined in a hydrous or anhydrous vehicle to form a solid (i.e. toothpowder), a semi-solid (i.e. paste or gel), or a liquid.

The present invention may also include an anti-microbial agent. One class of anti-microbial agent known for use in dentifrice is the non-cationic anti-microbial agent. A substantially water-insoluble anti-microbial agent has a solubility in water at 25 °C. of less than 1%, preferably less than 0.5% and more preferably less than 0.1%. The anti-

microbial agents employed in dentifrice compositions of this invention can be regarded as essentially non-ionic in character. However, many suitable anti-microbial compounds contain one or more phenolic hydroxy groups that may be ionisable at certain pHs. A more exact description of the general class of anti-microbial agents useful in the dentifrice composition of this invention is that they are non-cationic in nature.

Examples of classes of non-cationic anti-microbial agents that may be employed in the dentifrice composition of the invention are the phenolic and bisphenolic compounds, halogenated diphenyl ethers, benzoate esters and carbanilides.

Illustrative of the phenolic anti-microbial compounds, which include the halogenated salicylanilides, are 2-phenylphenol, 4-chlorophenol, 4-chloro-2-methylphenol, 4-chloro-3-methylphenol, 4-chloro-3,5-dimethylphenol, 2,4-dichloro-3,5-dimethylphenol, 3,4,5,6-tetrabromo-2-methylphenol, 5-methyl-2-pentylphenol, 4-isopropyl-3-methylphenol, 5-chloro-2-hydroxydiphenylmethane, 4',5-dibromosalicylanilide, 3,4',5-trichlorosalicylanilide, 3,4',5-tribromosalicylanilide, 2,3,3',5-tetrachlorosalicylanilide, 3,3',4,5'-tetrachlorosalicylanilide, 3,5-dibromo-3'-trifluoromethylsalicylanilide, 5-n-octanoyl-3'-trifluoromethylsalicylanilide.

Among the bisphenolic compounds may be mentioned 2,2'-methylenebis(3,4,6-trichlorophenol), 2,2'-methylenebis(4-chlorophenol), 2,2'-methylenebis(4-chloro-6-bromophenol), bis(2-hydroxy-3,5-dichlorophenyl) sulphide, bis(2-hydroxy-5-chlorophenyl) sulphide.

These antibacterial agents may be employed in the form of their zinc derivatives, many of which are disclosed in U.S. Pat. No. 4,022,880.

Exemplifying the class of the halogenated hydroxydiphenyl ethers are the compounds 2',4,4'-trichloro-2-hydroxy-diphenyl ether and 2,2'-dihydroxy-5,5'-dibromodiphenyl ether.

Another well-known class of non-cationic anti-microbial agents are the esters of
5 p-hydroxybenzoic acid, especially the methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, hexyl, heptyl and benzyl esters.

Halogenated carbanilides can also be used, which class is typified by 3,4,4'-trichlorocarbanilide, 3-trifluoromethyl-4,4'-dichlorocarbanilide, 3,3',4'-trichlorocarbanilide.

10 Other known substantially water-insoluble non-cationic anti-microbial agents can also be used, for example 2,4-dichlorobenzyl alcohol, 3,4-dichlorobenzyl alcohol and 3-(4-chlorophenoxy)-propan-1,2-diol.

The above-mentioned anti-microbial agents that are suitable for use in dentifrices are not antibiotics. Antibiotics are not generally used so as to avoid the risk of resistant
15 strains of bacteria developing. The anti-microbial agent will usually be used in an amount of 0.01 to 5%, preferably 0.05 to 1% by weight of the dentifrice. A mixture of anti-microbial agents may of course be used.

The dentifrice compositions according to the present invention can also include essential oils. Essential oils are volatile aromatic oils that are synthetic or are derived
20 from plants by distillation, expression or extraction. Essential oils usually carry the odor or flavor of the plant from which they are obtained. If used in the dentifrice compositions of this invention, essential oils provide anti-gingivitis activity. Some of these essential oils also act as flavoring agents. The essential oils of this invention

include, but are not limited to, thymol, menthol, methyl salicylate (wintergreen oil) and eucalyptol. Thymol, also known by the chemical formula 5-methyl 2-(1-methylethyl)phenol, is obtained from the essential oil of Thymus vulgaris Labiatae and Monarda punctata Labiatae. Thymol is a white crystalline powder with an aromatic odor and taste. Thymol is soluble in organic solvents but only slightly soluble in deionized water.

Menthol is isolated principally from the oil of Mentha arvensis. In its commercial form, menthol is available as L-menthol crystals obtained from a process involving cooling of the oil. Fractional distillation of peppermint oil that usually contains from about 40% to about 65% menthol represents another important source of menthol. Synthetic sources of L-menthol are also available.

Eucalyptol is derived from the eucalyptus tree. Having a camphoraceous odor and cooling taste, this essential oil is often combined with other essential oils such as menthol in confection formulations to impart medicinal effect. Combinations of menthol and eucalyptol are widely used. Particularly preferred uses of the menthol-eucalyptol combination include, according to the present invention, dentifrices such as toothpastes or dental gels.

Methyl salicylate is the main ingredient in many essential oils, constituting about 99% of oil of wintergreen (Gaultheria procumbens) and sweet birch (Betula lenta). Methyl salicylate, which has a distinctive refreshing aroma, is used widely in mouthwashes, chewing gums and other oral and pharmaceutical preparations.

The amounts of essential oils that can be used in the dentifrice compositions of the present invention are from about 0.46% to about 0.5623% thymol, about 0.4644% to about 0.5676% methyl salicylate, about 0.306% to about 0.374% menthol and about

0.6971% to about 0.8519% eucalyptol is clinically effective in inhibiting gingivitis. More preferably a dentifrice according to the present invention contains about 0.5112% thymol, about 0.5160% methyl salicylate, about 0.34% menthol and about 0.7745% eucalyptol and is clinically effective in inhibiting gingivitis.

5 Fluoride-releasing compounds may be used in the dentifrice compositions of the present invention. These compounds may be fully or slightly water soluble, release fluoride ions or fluoride-containing ions in water and do not react with other components in the composition. It is well known that dentifrice compositions containing fluoride-releasing compounds help prevent dental caries. Typical fluoride-releasing compounds are inorganic fluoride salts such as water-soluble alkaline earth
10 metal, alkali metal, and heavy metal salts. Sodium monofluorophosphate, sodium fluoride, stannous fluoride and mixtures of these compositions are preferred.

 The amount of fluoride-releasing compound present in the dentifrice compositions of this invention must be nontoxic. The specific amount depends upon the
15 type of fluoride-releasing compound employed, the solubility of the fluoride-releasing compound and the formulation of the dentifrice composition. In general, the fluoride-releasing compound will be present in an amount by weight of up to about 1.2% w/w, preferably from about 0.1% w/w to about 1.0% w/w, and most preferably from about 0.175% w/w to about 0.8% w/w of the dentifrice composition so as to provide 800 -
20 1500 ppm F⁻.

 Surfactants or surface active agents are organic compounds that reduce surface tension between liquids and aid in the dispersion of a composition throughout the oral cavity. The surfactant in the present invention may be anionic, nonionic, or amphoteric.

The oral hygiene or dentifrice compositions of the present invention may contain surfactants in amounts up to about 5.0% w/w; preferably from about 0.1% w/w to about 3.0% w/w of the dentifrice composition; and most preferably from about 0.2% w/w to about 2.0% w/w of the dentifrice composition.

- 5 The most preferred surfactants are anionic. These anionic surfactants include, but are not limited to, sodium lauryl sulfate, sodium lauroyl sarcosinate, sodium methyl cocoyl taurate, and disodium lauryl sulfosuccinate. A preferred surfactant is sodium lauryl sulfate. The compositions according to the present invention are substantially free from one or more highly pure alkali metal salts of dodecyl sulphate having less than 5%
10 non-dodecyl alkyl sulphate salts.

Amphoteric surfactants have the capacity to behave as either an acid or a base and include quaternized imidazole derivatives. Preferred amphoteric surfactants include long chain (alkyl) amino-alkylene alkylated amine derivatives, also known as MIRANOL®, manufactured by Rhone-Poulanc, Cranberry, New Jersey.

- 15 Natural and artificial sweeteners may be used in the dentifrice compositions. The sweetener may be selected from a wide range of well known materials including naturally occurring water-soluble sweeteners, artificial water-soluble sweeteners and modified water-soluble sweeteners derived from naturally occurring water-soluble sweeteners. Artificial water-soluble sweeteners include, but are not limited to, soluble
20 saccharin salts, e.g., sodium or calcium saccharin salts, cyclamate salts, the sodium, ammonium or calcium salt of 3,4-dihydro-6-methyl-1,2,3-oxathiazine-4-one-2,2-dioxide, the potassium salt of 3,4-dihydro-6-methyl-1,2,3-oxathiazine-4-one-2,2-dioxide (Acesulfame-K), the free acid form of saccharin and dipeptide

based sweeteners, such as L-aspartic acid derived sweeteners. Dipeptide sweeteners include L-aspartyl-L-phenylalanine methyl ester (Aspartame) and materials described in U.S. Pat. No. 3,492,131, L-alpha-aspartyl-N-(2,2,4,4-tetramethyl-3-thietanyl)-D-alaninamide hydrate (Alitame), methyl esters of L-aspartyl-L-phenylglycerine and L-aspartyl-L-2,5-dihydrophenylglycine, L-aspartyl-2,5-dihydro-L-phenylalanine and L-aspartyl-L- (1-cyclohexene)-alanine. Naturally occurring water-soluble sweeteners include, but are not limited to, sugar alcohols, including sorbitol as 70% sorbitol solution, mannitol, xylitol, maltitol, hydrogenated starch hydrolysates and mixtures thereof.

10 Water-soluble sweeteners derived from naturally occurring water-soluble sweeteners include, but are not limited to, chlorinated derivatives of sucrose, known, for example, under the product designation of Sucralose; and protein-based sweeteners such as thaumaococcus danielli (Thaumatococcus daniellii) (Thaumatococcus daniellii I and II).

15 Sorbitol solution supplies sweetness and body to the composition and gives a desirable mouth feel. Sorbitol solution also enhances flavor, prevents harsh taste and provides a fresh and lively sensation in the mouth. It also prevents caking of the dentifrice.

20 In general, an effective amount of sweetener is utilized to provide the level of sweetness desired in any particular embodiment of the dentifrice compositions according to the present invention. This amount will vary with the sweetener selected and the final form of the composition. The amount of sweetener normally present is from about 0.0025% w/w to about 60% w/w of the dentifrice composition. The exact range of

amounts for each type of sweetener in a dentifrice is readily determined by those skill in the art.

The flavors that may be used in the invention include natural and artificial flavors known in the dentifrice art. Suitable flavors include, but are not limited to, 5 mints, such as peppermint, citrus flavors such as orange and lemon, artificial vanilla, cinnamon, various fruit flavors, and the like. Anethole (or anise camphor, p-propenyl anisole) is a flavor constituent of anise and fennel oils that are used widely as flavoring agent and antiseptic and was found useful in masking the harsh taste of thymol.

The amount of flavor is normally a matter of preference subject to the type of 10 final dentifrice composition, the individual flavor employed and the strength of flavor desired. The flavors are preferably utilized in amounts that may range from about 0.01% w/w to about 6% w/w of the dentifrice composition. The flavors used in the compositions according to the present invention comprise flavoring oils that are not substantially free of terpenes.

15 Coloring agents are used in amounts effective to produce a dentifrice of the desired color. These coloring agents may be incorporated in amounts up to about 3% by weight of the dentifrice composition. The coloring agents may also include natural food colors and dyes suitable for food, drug and cosmetic applications. These coloring agents are known as FD & C dyes and lakes. The coloring materials are preferably 20 water-soluble. Illustrative nonlimiting examples include the indigoid dye known as FD & C Blue No.1, and D & C Yellow No. 10. A full recitation of all FD & C colorants and their corresponding chemical structures may be found in the Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 3rd Edition, in volume 5 at pages 857-884. A

preferred opacifier, titanium dioxide, may be incorporated in amounts up to about 2.0% w/w, preferably less than about 1.0% w/w of the composition and most preferably less than about 0.4% w/w.

Suitable humectants in this invention include sorbitol, as 70% sorbitol solution,
5 glycerin, propylene glycol, polyethylene glycol, mixtures thereof, and the like. Humectants may be present in amounts from about 1.0% to about 75.0% by weight of the dentifrice composition.

Suitable abrasive substances for use in this invention must be compatible with the low pH of the composition and include hydrated silica, alumina or alkali metal meta-
10 phosphates. Silica abrasives in the dentifrice composition according to this invention may include among others, ZEODENT® (113), manufactured by J. M. Huber Corp. and SYLOID® or SYLODENT®, manufactured by W.R. Grace Co. These polishing agents may be used in amounts up to about 75.0% w/w of the composition, preferably in amounts from about 5.0% w/w to about 40% w/w of the composition and most
15 preferably from about 5.0% w/w to about 30.0% w/w of the composition.

The dentifrice composition includes an oral vehicle that can be a paste, gel, powder or liquid. Depending upon the specific form of the dentifrice, the composition may also include binders or gelling agents to provide a desired consistency. Gelling agents such as hydroxyethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, methyl cellulose,
20 xanthan gum, gelling silicas and the like may be used singly or in combination. The preferred gelling system is a mixture of carboxy methyl cellulose, xanthan gum and gelling silica. Gelling agents may be used in amounts from about 0.5% w/w to about 30% w/w, preferably from about 5.0% w/w to about 15.0% w/w of the dentifrice

composition, and most preferably from about 7.0% w/w to about 20% w/w of the composition.

The dentifrice composition of this invention may also contain a desensitizing agent such as strontium chloride, potassium nitrate or sodium citrate-citric acid, which
5 may be used in an amount from about 0.5% w/w to about 10% w/w.

Suitable preservatives include benzoic acid, butylated hydroxyanisole (BHA), butylated hydroxytoluene (BHT), ascorbic acid, methyl paraben, propyl paraben, tocopherols and mixtures thereof. Preservatives when used are generally present in amounts up to about 1.0% w/w, and preferably from about 0.1% w/w to about 1.0% w/w
10 of the dental gel composition.

The present invention is further illustrated by the following non-limiting examples. All parts and percentages in the examples and throughout the specification and claims are by weight of the final composition unless otherwise specified.

15

Examples 1-2 and Comparative Example 1

Dentifrice compositions were formulated with the ingredients listed in Table 1.

Table 1.

5

FORMULA NUMBER	Example 1	Example 2	Comparative Example 1
PH	4.5	4.5	7.0
THYMOL	0.5112	0.5112	0
METHYL SALICYLATE	0.5160	0.5160	0
MENTHOL	0.3400	0.3400	0
EUCALYPTOL	0.7745	0.7745	0
GLYCERIN	6.0000	6.0000	15.0
SORBITOL (70%)	40.0000	40.0000	47.0
WATER	22.4910	23.4910	Q.S
PEG 1450	3.0000	3.0000	0
XANTHAN GUM	0.2500	0.2500	0.3
Na CMC	1.2000	1.2000	0
FLAVOR	0.2250	0.2250	1.8
SODIUM MFP	0.760	0.760	0.76
Na SACCHARIN	1.2000	1.2000	0.2
NaH ₂ PO ₄	0.25	0.25	0
Na ₂ HPO ₄	0.0300	0.0300	0
ZINC CITRATE	2.0	1.0	2.0
TiO ₂	0.3500	0.3500	
GELLING SILICA	11.0	11.0	20.0
ABRASIVE SILICA	7.0	7.0	0
SLS	1.5	1.5	1.5
PHOSPHORIC ACID	.45	.45	
BENZOIC ACID	0.15	0.15	
COLOR	0.0022	0.0022	0.004

Bio-availability Studies

The bioavailability of the zinc in the compositions according to the present invention were measured using the following method. Bioavailability is the amount of zinc ion present in a dentifrice slurry after 60 seconds of mixing. This approximates the amount of time the average person applies a dentifrice composition to the teeth by brushing.

Test slurries:

For each dentifrice, a 1:3 dentifrice-water slurry is made by adding 12 g of double deionized water to 4 g of dentifrice in a 30 ml flat bottomed test tube and dispersing for 60 seconds by vortexing or using an airless mixing device. Aliquots of the slurries are immediately placed in plastic Eppendorf microcentrifuge tubes and centrifuged at 12,000 rpm. Aliquots of the supernatant are removed by pipet without disturbing the pellet, and immediately measured for available zinc as described below.

Available zinc analysis:

A sample of each solution is diluted with appropriate solution and the zinc content determined by comparison to a similarly prepared standard curve. A Perkin-Elmer AA Spectrophotometer 3030 equipped with zinc hollow cathode lamp is used for the determination of zinc content in the solutions. The results are presented in Table 2.

Table 2

	Zinc Citrate Content	Total Zinc Amount	Bioavailable Zinc Amount
Comparative Example	2%	6,200 ppm	1,550 ppm
Example 1	2%	6,200 ppm	2,170 ppm
Example 2	1%	3,100 ppm	1,550 ppm

As can be seen in the results listed in TABLE 2, Example 1 delivered approximately 30% more zinc than the comparative example even though it had the same amount of zinc. Additionally, Example 2, which has half the amount of zinc as the comparative example, was able to deliver the same amount of zinc as the comparative example.

Both animal and clinical studies were conducted to determine the amount of calculus reduction.

Rat Calculus

The rat studies were conducted by applying each composition to the teeth of individual rats with a cotton swab each morning and afternoon for 5 days a week for a three-week period. The calculus formation was scored according to the method of Francis and Briner, Journal of Dental Research, Vol. 48, 1185-1195 (1969). The results were presented in Table 3. The results of the rat calculus study indicate that the formulation of this invention (i.e. example 2) was effective at reducing calculus formation even when only 1% zinc citrate is present.

Human Clinical Calculus Study

- 5 The dentifrice compositions according to examples 1 and 2 were tested for calculus inhibition in a clinical study. This study consisted of the following stages:
1. Participants undergo a thorough dental cleaning to remove all tartar
 2. Participants then use the test placebo, Crest® Regular, for three months
 3. Participants are evaluated and scored on level of tartar buildup, then separated into 3
- 10 balanced treatment group
4. Participants undergo a second dental cleaning to remove all tartar
 5. Participants use either the 1% ZCT, 2% ZCT or placebo products for three months
 6. Participants are evaluated and scored again on level of tartar buildup using the Volpe Manhold method.
- 15 The results were also presented in Table 3. The clinical results indicate that the formulation of this invention (i.e. example 2) provides excellent calculus inhibition even with only 1% zinc citrate present in the formula.

Table 3

	Bioavailable Zinc Amount	Calculus reduction (rat)	Calculus reduction (Human)
Comparative Example	1,550 ppm	15%	32%
Example 1	2,170 ppm	15%	29%
Example 2	1,550 ppm	15%	26%

As can be seen in the results listed in TABLE 3, Example 2, which delivers the same amount of bioavailable zinc as the comparative example, was able to achieve parity calculus reduction as the comparative example.

- 5 As the invention has been described in detail and with reference to specific examples thereof, it will be apparent to one skilled in the art that various changes and modifications can be made therein without departing from the spirit and scope thereof.

What is claimed is:

1. A dentifrice composition comprising:
a zinc compound,
5 a buffer system; and
an oral vehicle, wherein the dentifrice composition has a pH from about 3.0 to about 5.5, the zinc compound is in an amount sufficient to provide at least about 2000 ppm of zinc ion and the amount of zinc ion that is bioavailable is at least about 1000 ppm.
- 10 2. The dentifrice composition according to claim 1 wherein the pH is about 4.5.
3. The dentifrice composition according to claim 1 wherein the buffer system comprises an acid and at least one corresponding salt.
4. The dentifrice composition according to claim 3 wherein the acid
15 and the corresponding salt are selected from the group consisting of citric acid-sodium citrate, phosphoric acid-sodium phosphate, sodium monobasic phosphate and sodium dibasic phosphate, acetic acid-sodium acetate, succinic acid-sodium succinate, aconitic acid-sodium aconitate and benzoic acid-sodium benzoate.
- 20 5. The dentifrice composition according to claim 1 wherein the zinc compound is selected from the group consisting of zinc citrate, zinc oxide, zinc

pyrophosphate, and zinc silicate

6. The dentifrice composition according to claim 5 wherein the zinc compound is zinc citrate.

ABSTRACT

A zinc containing, low pH dentifrice composition provides better bioavailability of the zinc by incorporating a buffer system.



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA



55

Miami, 8 Febrero 2000

AUTENTICACION No. 795

El Cónsul General CERTIFICA que el(la) señor(a) KATHERINE HARRIS ***
que autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente en la fecha allí expresada
las funciones de SECRETARIO ESTADO y que la firma y sello que aparecen
en el documento como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.
El Consulado no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Por el Cónsul General,

CARREÑA JARAMILLO
CONSUL GENERAL

DERECHOS: Timbre US\$ 7.00
Fondo Rot. US\$ 15.00





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by Araceli Matus-Silva



3. acting in the capacity of Notary Public of Florida

4. bears the seal/stamp of Notary Public, State of Florida

Certified

5. at Tallahassee, Florida

6. the Seventh day of February, A.D., 2000

7. by Secretary of State, State of Florida

8. No. 2000-3008

9. Seal/Stamp:

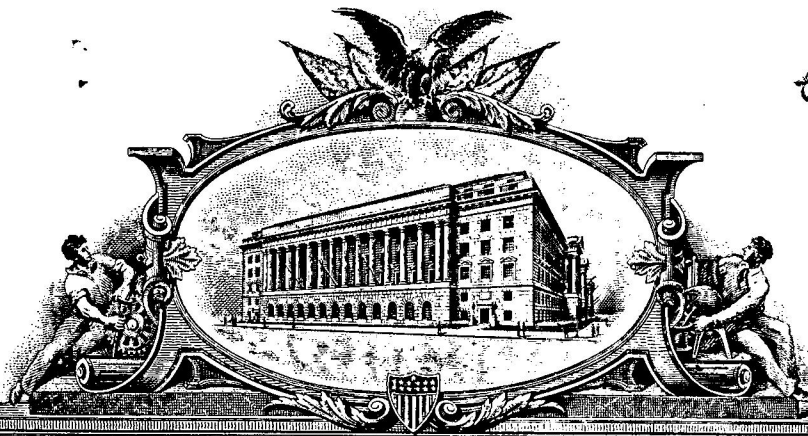


10. Signature:



Katherine Harris

Secretary of State



57
Columbia 57

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

January 21, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 09/288,828

FILING DATE: April 08, 1999


Notary Public - State of Florida
Araceli Matus-Silva
COMMISSION No. CC576335
Expires October 26, 2000



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**


W. MONTGOMERY
Certifying Officer

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NEW APPLICATION TRANSMITTAL

5993-03-EJF

58

Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

Sir:

Transmitted herewith for filing is the patent application of inventor(s):

Dahshen Yu; Rita M. Parikh; Charles Pozzi and Bruce Kohut

For (title): ZINC CONTAINING DENTIFRICE COMPOSITIONS

Enclosed please find:

1. ☒ SPECIFICATION INCLUDING CLAIMS

☐ which is a continuation/continuation-in-Part/Divisional

☐ pursuant to 37 C.F.R. § 1.60; and I hereby verify that the attached papers are a true copy of what is shown in my records to be the below-identified prior application, including the oath or declaration originally filed.

☐ pursuant to 37 C.F.R. § 1.62; and in the case of a continuation-in-part which adds and claims additional disclosure, an oath or declaration as required by § 1.63 is also included herewith.

☐ This application claims benefit pursuant to 35 U.S.C. § 119(e) of prior U.S. provisional application number

CERTIFICATION PURSUANT TO 37 C.F.R. § 1.10

I hereby certify that this New Application Transmittal and the documents referred to as enclosed herein are being deposited with the United States Postal Service on this date in an envelope bearing "Express Mail Post Office to Addressee" Mailing Number EJ127383814US addressed to the Commissioner of Patents and Trademarks, Washington, D.C. 20231.

Mary M. Helmken

Mary M. Helmken 4/8/99
(Signature of person mailing papers, Date)

☐ This application claims benefit pursuant to 35 U.S.C. § 119 of prior foreign application filed _____ in _____ as application no. _____. A certified copy of the original foreign application, specification and drawings

☐ is enclosed

☐ will follow during the pendency of this application.

This application includes:

- 23 Pages of Specification (including the title page)
- 1 Page of Abstract
- 2 Page(s) of Claims
- 0 Sheet of Drawing figures

2. ☐ **AMENDMENTS**

☐ Please enter any amendments filed under 37 C.F.R. § 1.116 after the final rejection or action (§1.113) amendments in the parent, to the above-captioned application.

☐ A preliminary amendment pursuant to 37 C.F.R. § 1.115 is attached.

☐ Amend the specification by inserting before the first line the sentence:

This is a ☐ continuation
☐ continuation-in-part
☐ divisional

of copending application Serial No. _____ filed on _____

☐ Amendments to claims:

☐ Amend the claims by deleting claims .

☐ Amend the claims by adding new claims __ set forth in the preliminary amendment.

3. ☒ **COMBINED DECLARATION AND POWER OF ATTORNEY**

☒ Enclosed.

☐ Not enclosed. This application is made by a person authorized pursuant to 37 C.F.R. § 1.41(c) on behalf of all of the above-named inventors. The declaration or oath, along with the surcharge required by 37 C.F.R. § 1.16(e) will be filed subsequently.

4. ☐ **DRAWINGS.** Drawings pursuant to 37 C.F.R. § 1.81.

☐ formal.

☐ informal.

5. ☒ **FILING FEE CALCULATED:**

CLAIMS AS FILED				
	NUMBER FILED	NUMBER EXTRA	RATE	BASIC FEE \$ 760.00
Total Claims	6 - 20	= 0 x	\$ 22.00	\$ 0.00
Independent Claims	1 - 3	= 0 x	\$ 78.00	\$ 0.00
Multiple dependent claim(s), if any			\$ 250.00	\$ 0.00
Assignment Recording Fee			\$ 40.00	\$ 0.00
TOTAL				\$ 760.00

☐ Not enclosed.

☐ No filing fee is to be paid at this time. The filing fee and the surcharge required by 37 C.F.R. §1.16(e) will be paid subsequently.

☐ Filing fee of \$.00

☐ Processing and retention fee \$ 000.00
(37 C.F.R. §§ 1.53(d) and 1.21(l))

TOTAL FEES \$760 .00

☒ Charge Deposit Account 23-0458 in the amount of \$760.00.

6. ☒ **AN ASSIGNMENT** of this invention to Warner-Lambert Company, 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950:

☒ Enclosed.
☐ will follow.

7. ☒ **AUTHORIZATION TO CHARGE ADDITIONAL FEES.** The Commissioner is hereby authorized to charge all fees required during the entire pendency of this application except the issue fee to Deposit Account 23-0458.

8. ☒ **INSTRUCTIONS AS TO OVERPAYMENT** Credit any overpayment to Deposit Account 23-0458

9. ☐ **ABANDONMENT OF PRIOR APPLICATION.** Please abandon the prior application referred to above at a time (1) while the prior application is pending or when the petition for extension of time in that application is granted and (2) when this application is granted a filing date so that this application is copending with the prior application.
10. ☒ **INFORMATION DISCLOSURE STATEMENT.** In compliance with the duty of disclosure under 37 C.F.R. § 1.56 and in accordance with the practice under 37 C.F.R. §§ 1.97 and 1.98, an Information Disclosure Statement, a Form PTO-1449, and copies of references are submitted herewith.

Respectfully submitted,

Date:

4/8/99



Evan J. Federman
Attorney for the Applicant
Reg. No. 37,060

Direct Communications To:
Evan J. Federman
Legal Department
Warner-Lambert Company
201 Tabor Road
Morris Plains, New Jersey 07950
(973) 540-5263

UNITED STATES PATENT APPLICATION

Duncan Yu, Rita M. Parikh, Charles Pozzi and Bruce Kohut have invented an improvement in

ZINC CONTAINING DENTIFRICE COMPOSITIONS

for which the following is an application.

ZINC CONTAINING DENTIFRICE COMPOSITIONS

BACKGROUND OF THE INVENTION

1. FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to zinc containing anticalculus dentifrice compositions. Specifically, the invention is directed to low pH dentifrice compositions employing one or more slightly soluble zinc compounds as the active agent. Even more specifically, the dentifrice compositions according to the present invention significantly enhance the bioavailability of zinc.

2. DESCRIPTION OF RELATED ART

Zinc compositions have been added to dentifrice compositions for controlling calculus. See for example, U.S. Patent No. 4,100,269 to Pader.

PCT Application WO 96/03109 to Warner-Lambert Company teaches an antiseptic, anticaries dentifrice having a pH of about 3.0 to about 5.5. Acidifiers, including phosphoric acid, acidic phosphate salts, benzoic acid and food grade acids, such as citric acid, acidify the dentifrice. The dentifrice may also be buffered by salts of the acids such as citric acid-sodium citrate, phosphoric acid- sodium phosphate, sodium monobasic phosphate-sodium dibasic phosphate, acetic acid-sodium acetate, and benzoic acid and benzoate.

U.S. Patents Nos. 4,545,979 and 4,550,018 to Ambike et al. teach a dental hygiene composition in an acidic pH range of from 3.0 to 5.0, pH buffers, fluoride, thymol, eucalyptol, methyl salicylate, peppermint and spearmint oil flavors, and 0.1 to 2.0 percent by weight of one or more highly pure alkali metal salts of dodecyl sulphate having less than 5% non-dodecyl alkyl sulphate salts.

64

Canadian Patent No. 834131 to Tisserand teaches a dentifrice preparation that has an acidic pH of about 3.8 to 5.8, optimally a pH of 4.0 to 5.5, and most preferably a pH of 4.0 to 4.8; fluoride; and contains flavor oils such as menthol, methyl salicylate or thyme oil and other flavors such that the composition is substantially free of hydrocarbon terpenes. According to Tisserand when essential oils which are not free of terpenes are employed in a fluoride dentifrice which has a pH in the range of about 3.8 to 5.8 the flavor develops a pronounced rancid and sour taste in a period of less than 3 months.

While the prior art discloses low pH toothpaste and other dentifrice compositions that contain zinc, there is a need for dentifrice compositions that deliver enhanced bioavailable zinc so that the effective zinc content can be lowered. It is believed that the zinc compounds tend to be astringent. Therefore, reducing the zinc content in the product can improve the consumer acceptability of the product.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to dentifrice compositions including one or more slightly soluble zinc compounds. The term slightly soluble means that the zinc compound is not more than about 0.5% w/w soluble in water. The dentifrice compositions according to the present invention also include a buffer system; and an oral vehicle, wherein the dentifrice composition has a pH from about 3.0 to about 5.5, the zinc compound is in an amount sufficient to provide at least about 2000 ppm of zinc ion and the amount of zinc ion that is bioavailable is at least about 1000 ppm.

The dentifrice compositions according to the present invention contain zinc ions and a buffering agent that produces a significantly and unexpectedly enhanced bioavailability of zinc.

DETAILED DESCRIPTION OF PREFERRED EMBODIMENTS

The dentifrice compositions according to the present invention include a zinc source. Zinc is known to help prevent tartar in the oral cavity. The zinc compounds that can be used in the present invention include

Zinc Bacitracin	Zinc Oxide
Zinc Citrate	Zinc Peroxide
Zinc Tribromosalicylanilide	Zinc Phosphate
Zinc Carbonate	Zinc Pyrophosphate
Zinc Fluoride	Zinc Silicate
Zinc Formate	Zinc Stearate
Zinc Lactate	Zinc Tannate
Zinc Oleate	Zinc Oxalate
	Zinc Chloride

Preferred salts are zinc citrate, zinc oxide, zinc pyrophosphate, and zinc silicate. The most preferred salt is zinc citrate.

The zinc salt is added to the composition in an amount sufficient to provide zinc ions in an amount from about 0.01 to about 1.0 % w/w of the composition. Preferably the amount of zinc salt added to the composition is sufficient to provide zinc ions in an amount from about 0.02 to about 0.7% w/w of the composition. More preferably, the amount of zinc salt added to the composition is sufficient to provide zinc ions in an amount from about 0.05 to about 0.5% w/w of the composition. Even more preferably, the amount of zinc salt added to the composition is

sufficient to provide zinc ions in an amount from about 0.1 to about 0.3% w/w of the composition.

The amount of zinc salt added to the compositions should be sufficient to provide the amounts of zinc ion listed above. The exact amount of zinc salt used can be readily determined to one of ordinary skill in the art and is dependent upon the salt used.

The pH for the preferred embodiment according to the present invention is from about 3.0 to about 5.5. A pH greater than about 5.5 has been found to decrease the antiseptic activity of the dentifrice composition.

The pH of the claimed dentifrice is adjusted to below 5.5 using suitable food or pharmaceutical grade acidifiers. These could include, but are not limited to, one or a combination of the following: phosphoric acid, benzoic acid, citric acid, or other tricarboxylic acids, and the like. The most preferred acidifiers in the present invention include a mixture of phosphoric acid from about 0.01% w/w to about 3.0% w/w, preferably in the range of from about 0.1% w/w to about 1.5% w/w, and most preferably in the range of from about 0.2% w/w to about 0.75% w/w; monobasic sodium phosphate from about 0.01% w/w to about 1% w/w, preferably from about 0.1% w/w to about 0.5% w/w, and most preferably from about 0.2% w/w to about 0.4% w/w; dibasic sodium phosphate from about 0.001% w/w to about 1.0% w/w, preferably from about 0.01% w/w to about 0.5% w/w, and most preferably from about 0.01% w/w to about 0.05% w/w; and benzoic acid in the range of from about 0.01% w/w to about 1.0% w/w, preferably from about 0.05% w/w to about 0.5% w/w, and most preferably from about 0.08% w/w to about 0.35% w/w. The exact amount of acidifier added will depend on the final pH and buffer capacity desired.

The pH of the products may be buffered with salts of the acids in question. Common buffer systems include phosphoric acid and sodium phosphate salts, or citric acid and sodium citrate. Suitable buffers for use in this invention include citric acid-sodium citrate, phosphoric acid-sodium phosphate, sodium monobasic phosphate, sodium dibasic phosphate, acetic acid-sodium acetate, succinic acid-sodium succinate, aconitic acid-sodium aconitate and benzoic acid-sodium benzoate in amounts up to about 1% w/w, preferably from about 0.05% w/w to about 0.75% w/w of the composition, and most preferably from about 0.1% w/w to about 0.5% w/w of the composition.

The dentifrice compositions according to the present invention contain anti-microbial agents and one or more fluoride-releasing compounds that provide anticaries activity. Dentifrice compositions of this invention also contain, but are not limited to, one or more of the following dentifrice additives: abrasives, surfactants, binders and thickeners, humectants, sweeteners, desensitizing agents, flavors, colors, and preservatives. The preceding active ingredients and additives are combined in a hydrous or anhydrous vehicle to form a solid (i.e. toothpowder), a semi-solid (i.e. paste or gel), or a liquid.

The present invention may also include an anti-microbial agent. One class of anti-microbial agent known for use in dentifrice is the non-cationic anti-microbial agent. A substantially water-insoluble anti-microbial agent has a solubility in water at 25 °C. of less than 1%, preferably less than 0.5% and more preferably less than 0.1%. The anti-microbial agents employed in dentifrice compositions of this invention can be regarded as essentially non-ionic in character. However, many suitable anti-microbial compounds contain one or more phenolic hydroxy groups that may be ionisable at certain pHs. A more exact description of the general

Examples of classes of non-cationic anti-microbial agents that may be employed in the dentifrice composition of the invention are the phenolic and bisphenolic compounds, halogenated diphenyl ethers, benzoate esters and carbanilides.

Illustrative of the phenolic anti-microbial compounds, which include the halogenated salicylanilides, are 2-phenylphenol, 4-chlorophenol, 4-chloro-2-methylphenol, 4-chloro-3-methylphenol, 4-chloro-3,5-dimethylphenol, 2,4-dichloro-3,5-dimethylphenol, 3,4,5,6-tetrabromo-2-methylphenol, 5-methyl-2-pentylphenol, 4-isopropyl-3-methylphenol, 5-chloro-2-hydroxydiphenylmethane, 4',5-dibromosalicylanilide, 3,4',5-trichlorosalicylanilide, 3,4',5-tribromosalicylanilide, 2,3,3',5-tetrachlorosalicylanilide, 3,3',4,5'-tetrachlorosalicylanilide, 3,5-dibromo-3'-trifluoromethylsalicylanilide, 5-n-octanoyl-3'-trifluoromethylsalicylanilide.

Among the bisphenolic compounds may be mentioned 2,2'-methylenebis(3,4,6-trichlorophenol), 2,2'-methylenebis(4-chlorophenol), 2,2'-methylenebis(4-chloro-6-bromophenol), bis(2-hydroxy-3,5-dichlorophenyl) sulphide, bis(2-hydroxy-5-chlorophenyl) sulphide.

These antibacterial agents may be employed in the form of their zinc derivatives, many of which are disclosed in U.S. Pat. No. 4,022,880.

Exemplifying the class of the halogenated hydroxydiphenyl ethers are the compounds 2',4,4'-trichloro-2-hydroxy-diphenyl ether and 2,2'-dihydroxy-5,5'-dibromo-diphenyl ether.

Another well-known class of non-cationic anti-microbial agents are the esters of p-hydroxybenzoic acid, especially the methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, hexyl, heptyl and benzyl esters.

Halogenated carbanilides can also be used, which class is typified by 3,4,4'-trichlorocarbanilide, 3-trifluoromethyl-4,4'-dichlorocarbanilide, 3,3',4-trichlorocarbanilide

Other known substantially water-insoluble non-cationic anti-microbial agents can also be used, for example 2,4-dichlorobenzyl alcohol, 3,4-dichlorobenzyl alcohol and 3-(4-chlorophenoxy)-propan-1,2-diol.

The above-mentioned anti-microbial agents that are suitable for use in dentifrices are not antibiotics. Antibiotics are not generally used so as to avoid the risk of resistant strains of bacteria developing. The anti-microbial agent will usually be used in an amount of 0.01 to 5%, preferably 0.05 to 1% by weight of the dentifrice. A mixture of anti-microbial agents may of course be used.

The dentifrice compositions according to the present invention can also include essential oils. Essential oils are volatile aromatic oils that are synthetic or are derived from plants by distillation, expression or extraction. Essential oils usually carry the odor or flavor of the plant from which they are obtained. If used in the dentifrice compositions of this invention, essential oils provide anti-gingivitis activity. Some of these essential oils also act as flavoring agents. The essential oils of this invention include, but are not limited to, thymol, menthol, methyl salicylate (wintergreen oil) and eucalyptol. Thymol, also known by the chemical formula 5-methyl 2-(1-methylethyl) phenol, is obtained from the essential oil of Thymus vulgaris Labiatae and Monarda punctata Labiatae. Thymol is a white crystalline powder with an aromatic odor and taste. Thymol is soluble in organic solvents but only slightly soluble in deionized water.

Menthol is isolated principally from the oil of Mentha arvensis. In its commercial form, menthol is available as L-menthol crystals obtained from a process involving cooling of the oil. Fractional distillation of peppermint oil that usually contains from about 40% to about 65%

menthol represents another important source of menthol. Synthetic sources of L-menthol are also available.

Eucalyptol is derived from the eucalyptus tree. Having a camphoraceous odor and cooling taste, this essential oil is often combined with other essential oils such as menthol in confection formulations to impart medicinal effect. Combinations of menthol and eucalyptol are widely used. Particularly preferred uses of the menthol-eucalyptol combination include, according to the present invention, dentifrices such as toothpastes or dental gels.

Methyl salicylate is the main ingredient in many essential oils, constituting about 99% of oil of wintergreen (Gaultheria procumbens) and sweet birch (Betula lenta). Methyl salicylate, which has a distinctive refreshing aroma, is used widely in mouthwashes, chewing gums and other oral and pharmaceutical preparations.

The amounts of essential oils that can be used in the dentifrice compositions of the present invention are from about 0.46% to about 0.5623% thymol, about 0.4644% to about 0.5676% methyl salicylate, about 0.306% to about 0.374% menthol and about 0.6971% to about 0.8519% eucalyptol is clinically effective in inhibiting gingivitis. More preferably a dentifrice according to the present invention contains about 0.5112% thymol, about 0.5160% methyl salicylate, about 0.34% menthol and about 0.7745% eucalyptol and is clinically effective in inhibiting gingivitis.

Fluoride-releasing compounds may be used in the dentifrice compositions of the present invention. These compounds may be fully or slightly water soluble, release fluoride ions or fluoride-containing ions in water and do not react with other components in the composition. It is well known that dentifrice compositions containing fluoride-releasing compounds help prevent dental caries. Typical fluoride-releasing compounds are inorganic fluoride salts such as

water-soluble alkaline earth metal, alkali metal, and heavy metal salts. Sodium monofluorophosphate, sodium fluoride, stannous fluoride and mixtures of these compositions are preferred.

The amount of fluoride-releasing compound present in the dentifrice compositions of this invention must be nontoxic. The specific amount depends upon the type of fluoride-releasing compound employed, the solubility of the fluoride-releasing compound and the formulation of the dentifrice composition. In general, the fluoride-releasing compound will be present in an amount by weight of up to about 1.2% w/w, preferably from about 0.1% w/w to about 1.0% w/w, and most preferably from about 0.175% w/w to about 0.8% w/w of the dentifrice composition so as to provide 800 - 1500 ppm F⁻.

Surfactants or surface active agents are organic compounds that reduce surface tension between liquids and aid in the dispersion of a composition throughout the oral cavity. The surfactant in the present invention may be anionic, nonionic, or amphoteric. The oral hygiene or dentifrice compositions of the present invention may contain surfactants in amounts up to about 5.0% w/w; preferably from about 0.1% w/w to about 3.0% w/w of the dentifrice composition; and most preferably from about 0.2% w/w to about 2.0% w/w of the dentifrice composition.

The most preferred surfactants are anionic. These anionic surfactants include, but are not limited to, sodium lauryl sulfate, sodium lauroyl sarcosinate, sodium methyl cocoyl taurate, and disodium lauryl sulfosuccinate. A preferred surfactant is sodium lauryl sulfate. The compositions according to the present invention are substantially free from one or more highly pure alkali metal salts of dodecyl sulphate having less than 5% non-dodecyl alkyl sulphate salts.

Amphoteric surfactants have the capacity to behave as either an acid or a base and include quaternized imidazole derivatives. Preferred amphoteric surfactants include long chain (alkyl)

amino-alkylene alkylated amine derivatives, also known as MIRANOL®, manufactured by Rhone-Poulanc, Cranberry, New Jersey.

Natural and artificial sweeteners may be used in the dentifrice compositions. The sweetener may be selected from a wide range of well known materials including naturally occurring water-soluble sweeteners, artificial water-soluble sweeteners and modified water-soluble sweeteners derived from naturally occurring water-soluble sweeteners. Artificial water-soluble sweeteners include, but are not limited to, soluble saccharin salts, e.g., sodium or calcium saccharin salts, cyclamate salts, the sodium, ammonium or calcium salt of 3,4-dihydro-6-methyl-1,2,3-oxathiazine-4-one-2,2-dioxide, the potassium salt of 3,4-dihydro-6-methyl-1,2,3-oxathiazine-4-one-2,2-dioxide (Acesulfame-K), the free acid form of saccharin and dipeptide based sweeteners, such as L-aspartic acid derived sweeteners. Dipeptide sweeteners include L-aspartyl-L-phenylalanine methyl ester (Aspartame) and materials described in U.S. Pat. No. 3,492,131, L-alpha-aspartyl-N-(2,2,4,4-tetramethyl-3-thietanyl)-D-alaninamide hydrate (Alitame), methyl esters of L-aspartyl-L-phenylglycerine and L-aspartyl-L-2,5-dihydrophenylglycine, L-aspartyl-2,5-dihydro-L-phenylalanine and L-aspartyl-L-(1-cyclohexene)-alanine. Naturally occurring water-soluble sweeteners include, but are not limited to, sugar alcohols, including sorbitol as 70% sorbitol solution, mannitol, xylitol, maltitol, hydrogenated starch hydrolysates and mixtures thereof.

Water-soluble sweeteners derived from naturally occurring water-soluble sweeteners include, but are not limited to, chlorinated derivatives of sucrose, known, for example, under the product designation of Sucralose; and protein-based sweeteners such as *thaumaococcus danielli* (Thaumatococcus I and II).

Sorbitol solution supplies sweetness and body to the composition and gives a desirable mouth feel. Sorbitol solution also enhances flavor, prevents harsh taste and provides a fresh and lively sensation in the mouth. It also prevents caking of the dentifrice.

In general, an effective amount of sweetener is utilized to provide the level of sweetness desired in any particular embodiment of the dentifrice compositions according to the present invention. This amount will vary with the sweetener selected and the final form of the composition. The amount of sweetener normally present is from about 0.0025% w/w to about 60% w/w of the dentifrice composition. The exact range of amounts for each type of sweetener in a dentifrice is readily determined by those skill in the art.

The flavors that may be used in the invention include natural and artificial flavors known in the dentifrice art. Suitable flavors include, but are not limited to, mints, such as peppermint, citrus flavors such as orange and lemon, artificial vanilla, cinnamon, various fruit flavors, and the like. Anethole (or anise camphor, p-propenyl anisole) is a flavor constituent of anise and fennel oils that are used widely as flavoring agent and antiseptic and was found useful in masking the harsh taste of thymol.

The amount of flavor is normally a matter of preference subject to the type of final dentifrice composition, the individual flavor employed and the strength of flavor desired. The flavors are preferably utilized in amounts that may range from about 0.01% w/w to about 6% w/w of the dentifrice composition. The flavors used in the compositions according to the present invention comprise flavoring oils that are not substantially free of terpenes.

Coloring agents are used in amounts effective to produce a dentifrice of the desired color. These coloring agents may be incorporated in amounts up to about 3% by weight of the dentifrice composition. The coloring agents may also include natural food colors and dyes

suitable for food, drug and cosmetic applications. These coloring agents are known as FD & C dyes and lakes. The coloring materials are preferably water-soluble. Illustrative nonlimiting examples include the indigoid dye known as FD & C Blue No.1, and D & C Yellow No. 10. A full recitation of all FD & C colorants and their corresponding chemical structures may be found in the Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 3rd Edition, in volume 5 at pages 857-884. A preferred opacifier, titanium dioxide, may be incorporated in amounts up to about 2.0% w/w, preferably less than about 1.0% w/w of the composition and most preferably less than about 0.4% w/w.

Suitable humectants in this invention include sorbitol, as 70% sorbitol solution, glycerin, propylene glycol, polyethylene glycol, mixtures thereof, and the like. Humectants may be present in amounts from about 1.0% to about 75.0% by weight of the dentifrice composition.

Suitable abrasive substances for use in this invention must be compatible with the low pH of the composition and include hydrated silica, alumina or alkali metal meta-phosphates. Silica abrasives in the dentifrice composition according to this invention may include among others, ZEODENT® (113), manufactured by J. M. Huber Corp. and SYLOID® or SYLODENT®, manufactured by W.R. Grace Co. These polishing agents may be used in amounts up to about 75.0% w/w of the composition, preferably in amounts from about 5.0% w/w to about 40% w/w of the composition and most preferably from about 5.0% w/w to about 30.0% w/w of the composition.

The dentifrice composition includes an oral vehicle that can be a paste, gel, powder or liquid. Depending upon the specific form of the dentifrice, the composition may also include binders or gelling agents to provide a desired consistency. Gelling agents such as hydroxyethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, methyl cellulose, xanthan gum, gelling silicas and the like

may be used singly or in combination. The preferred gelling system is a mixture of carboxy methyl cellulose, xanthan gum and gelling silica. Gelling agents may be used in amounts from about 0.5% w/w to about 30% w/w, preferably from about 5.0% w/w to about 15.0% w/w of the dentifrice composition, and most preferably from about 7.0% w/w to about 20% w/w of the composition.

The dentifrice composition of this invention may also contain a desensitizing agent such as strontium chloride, potassium nitrate or sodium citrate-citric acid, which may be used in an amount from about 0.5% w/w to about 10% w/w.

Suitable preservatives include benzoic acid, butylated hydroxyanisole (BHA), butylated hydroxytoluene (BHT), ascorbic acid, methyl paraben, propyl paraben, tocopherols and mixtures thereof. Preservatives when used are generally present in amounts up to about 1.0% w/w, and preferably from about 0.1% w/w to about 1.0% w/w of the dental gel composition.

The present invention is further illustrated by the following non-limiting examples. All parts and percentages in the examples and throughout the specification and claims are by weight of the final composition unless otherwise specified.

Examples 1-2 and Comparative Example 1

Dentifrice compositions were formulated with the ingredients listed in Table 1.

Table 1.

FORMULA NUMBER	Example 1	Example 2	Comparative Example 1
PH	4.5	4.	7.0
THYMOL	0.5112	0.5112	0
METHYL SALICYLATE	0.5160	0.5160	0
MENTHOL	0.3400	0.3400	0
EUCALYPTOL	0.7745	0.7745	0
GLYCERIN	6.0000	6.0000	15.0
SORBITOL (70%)	40.0000	40.0000	47.0
WATER	22.4910	23.4910	Q.S
PEG 1450	3.0000	3.0000	0
XANTHAN GUM	0.2500	0.2500	0.3
Na CMC	1.2000	1.2000	0
FLAVOR	0.2250	0.2250	1.8
SODIUM MFP	0.760	0.760	0.76
Na SACCHARIN	1.2000	1.2000	0.2
NaH ₂ PO ₄	0.25	0.25	0
Na ₂ HP0 ₄	0.0300	0.0300	0
ZINC CITRATE	2.0	1.0	2.0
TiO ₂	0.3500	0.3500	
GELLING SILICA	11.0	11.0	20.0
ABRASIVE SILICA	7.0	7.0	0
SLS	1.5	1.5	1.5
PHOSPHORIC ACID	.45	.45	
BENZOIC ACID	0.15	0.15	
COLOR	0.0022	0.0022	0.004

Bio-availability Studies

The bioavailability of the zinc in the compositions according to the present invention were measured using the following method. Bioavailability is the amount of zinc ion present in a dentifrice slurry after 60 seconds of mixing. This approximates the amount of time the average person applies a dentifrice composition to the teeth by brushing.

Test slurries:

For each dentifrice, a 1:3 dentifrice-water slurry is made by adding 12 g of double deionized water to 4 g of dentifrice in a 30 ml flat bottomed test tube and dispersing for 60 seconds by vortexing or using an airless mixing device. Aliquots of the slurries are immediately placed in plastic Eppendorf microcentrifuge tubes and centrifuged at 12,000 rpm. Aliquots of the supernatant are removed by pipet without disturbing the pellet, and immediately measured for available zinc as described below.

Available zinc analysis:

A sample of each solution is diluted with appropriate solution and the zinc content determined by comparison to a similarly prepared standard curve. A Perkin-Elmer AA Spectrophotometer 3030 equipped with zinc hollow cathode lamp is used for the determination of zinc content in the solutions. The results are presented in Table 2.

Table 2

	Zinc Citrate Content	Total Zinc Amount	Bioavailable Zinc Amount
Comparative Example	2%	6,200 ppm	1,550 ppm
Example 1	2%	6,200 ppm	2,170 ppm
Example 2	1%	3,100 ppm	1,550 ppm

As can be seen in the results listed in TABLE 2, Example 1 delivered approximately 30% more zinc than the comparative example even though it had the same amount of zinc. Additionally, Example 2, which has half the amount of zinc as the comparative example, was able to deliver the same amount of zinc as the comparative example.

Both animal and clinical studies were conducted to determine the amount of calculus reduction.

Rat Calculus

The rat studies were conducted by applying each composition to the teeth of individual rats with a cotton swab each morning and afternoon for 5 days a week for a three-week period. The calculus formation was scored according to the method of Francis and Briner, Journal of Dental Research, Vol. 48, 1185-1195 (1969). The results were presented in Table 3. The results of the rat calculus study indicate that the formulation of this invention (i.e. example 2) was effective at reducing calculus formation even when only 1% zinc citrate is present.

Human Clinical Calculus Study

The dentifrice compositions according to examples 1 and 2 were tested for calculus inhibition in a clinical study. This study consisted of the following stages:

1. Participants undergo a thorough dental cleaning to remove all tartar
2. Participants then use the test placebo, Crest® Regular, for three months
3. Participants are evaluated and scored on level of tartar buildup, then separated into 3 balanced treatment group
4. Participants undergo a second dental cleaning to remove all tartar
5. Participants use either the 1% ZCT, 2% ZCT or placebo products for three months
6. Participants are evaluated and scored again on level of tartar buildup using the Volpe Manhold method.

The results were also presented in Table 3. The clinical results indicate that the formulation of this invention (i.e. example 2) provides excellent calculus inhibition even with only 1% zinc citrate present in the formula.

Table 3

	Bioavailable Zinc Amount	Calculus reduction (rat)	Calculus reduction (Human)
Comparative Example	1,550 ppm	15%	32%
Example 1	2,170 ppm	15%	29%
Example 2	1,550 ppm	15%	26%

What is claimed is:

1. A dentifrice composition comprising:
a zinc compound,
a buffer system; and
an oral vehicle, wherein the dentifrice composition has a pH from about 3.0 to about 5.5, the zinc compound is in an amount sufficient to provide at least about 2000 ppm of zinc ion and the amount of zinc ion that is bioavailable is at least about 1000 ppm.
2. The dentifrice composition according to claim 1 wherein the pH is about 4.5.
3. The dentifrice composition according to claim 1 wherein the buffer system comprises an acid and at least one corresponding salt.
4. The dentifrice composition according to claim 3 wherein the acid and the corresponding salt are selected from the group consisting of citric acid-sodium citrate, phosphoric acid-sodium phosphate, sodium monobasic phosphate and sodium dibasic phosphate, acetic acid-sodium acetate, succinic acid-sodium succinate, aconitic acid-sodium aconitate and benzoic acid-sodium benzoate.
5. The dentifrice composition according to claim 1 wherein the zinc compound is selected from the group consisting of zinc citrate, zinc oxide, zinc

pyrophosphate, and zinc silicate

- 6. The dentifrice composition according to claim 5 wherein the zinc compound is zinc citrate.

040390 02000000

25
84

ABSTRACT

A zinc containing, low pH dentifrice composition provides better bioavailability of the zinc by incorporating a buffer system.

Year	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038	2039	2040	2041	2042	2043	2044	2045	2046	2047	2048	2049	2050	2051	2052	2053	2054	2055	2056	2057	2058	2059	2060	2061	2062	2063	2064	2065	2066	2067	2068	2069	2070	2071	2072	2073	2074	2075	2076	2077	2078	2079	2080	2081	2082	2083	2084	2085	2086	2087	2088	2089	2090	2091	2092	2093	2094	2095	2096	2097	2098	2099	2100
1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038	2039	2040	2041	2042	2043	2044	2045	2046	2047	2048	2049	2050	2051	2052	2053	2054	2055	2056	2057	2058	2059	2060	2061	2062	2063	2064	2065	2066	2067	2068	2069	2070	2071	2072	2073	2074	2075	2076	2077	2078	2079	2080	2081	2082	2083	2084	2085	2086	2087	2088	2089	2090	2091	2092	2093	2094	2095	2096	2097	2098	2099	2100	

86 85

COMBINED DECLARATION FOR PATENT APPLICATION AND POWER OF ATTORNEY (Includes Reference to PCT International Applications)		Attorney's Docket Number 5993-03-EJF	
As a below named inventor, I hereby declare that:			
My residence, post office address and citizenship are as stated below next to my name,			
I believe I am the original, first and sole inventor (if only one name is listed below) or an original, first and joint inventor (if plural names are listed below) of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought on the invention entitled:			
ZINC CONTAINING DENTIFRICE COMPOSITIONS			
the specification of which (check only one item below):			
☒ is attached hereto.			
☐ was filed as United States application			
Serial No _____			
on _____			
and was amended			
on _____ (if applicable).			
☐ was filed as PCT international application			
Number _____			
on _____			
and was amended			
on _____ (if applicable).			
I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified specification, including the claims, as amended by any amendment referred to above.			
I acknowledge the duty to disclose information which is material to patentability as defined in 37 CFR § 1.56.			
I hereby claim foreign priority benefits under United States Code 37 CFR § 119(a-d) or § 365(b) of any foreign application(s) for patent or inventor's certificate, or § 365(a), or of any PCT international application which designated at least one country other than the United States of America listed below and have also identified below, by checking the box, any foreign application for patent or inventor's certificate or any PCT international application having a filing date before that of the application of which priority is claimed:			
Prior Foreign Application(s)			
APPLICATION NUMBER	COUNTRY (if PCT, indicate "PCT")	DATE OF FILING (day, month, year)	PRIORITY CLAIMED
			☐ yes ☐ no
			☐ yes ☐ no
I hereby claim the benefit under 35 U.S.C. § 119(e) of any United States provisional application(s) listed below:			
APPLICATION NUMBER	DATE OF FILING		

FULL NAME OF INVENTOR	:	CHARLES POZZI
Signature of Inventor	:	<u>Charles Pozzi</u> Date <u>4/1/99</u>
Residence	:	25 Ridgewood Parkway West Denville, NJ 07104
Citizenship	:	United States of America
Post Office Address	:	same

FULL NAME OF INVENTOR	:	BRUCE KOHUT
Inventor's signature	:	<u>B. Kohut</u> Date <u>4/6/99</u>
Residence	:	126 Cranmoor Drive Toms River, NJ 08753
Citizenship	:	United States of America
Post Office Address	:	same

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under section 1001 of Title 18 of the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

APOSTILLA (Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961.)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por Araceli Matus-Silva

3. actuando en su carácter de Escribana Pública de Florida

4. lleva el sello/timbre de Escribano Público, Estado de Florida

CERTIFICADO

5. en Tallahassee, Florida

6. el siete de febrero del Año del Señor 2000

7. por el Secretario del Estado, Estado de Florida

8. N° 2000-3008

9. Sello/Timbre: [Aparece un sello que reza:] Gran Sello del Estado de Florida, Confiamos en Dios

10. Firma: [Aparece una firma y aclaración que rezan:]

Katherine Harris, Secretaria de Estado

DSDE 99- (1-99)

[En el centro de la página aparece un sello impreso que reza:]

Gran Sello del Estado de Florida, Confiamos en Dios

[Sobre los márgenes superior, inferior, izquierdo y derecho, aparecen leyendas que rezan:] Una copia en blanco y negro de

este documento no es oficial.// Este documento contiene una

filigrana artificial en el REVERSO. Sosténgalo a 45°. NO LO

ACEPTE A MENOS QUE SE LA VEA.// Si el presente se fotocopia o

altera químicamente, aparecerá la palabra "NULO".// "Estado de

Florida" aparece en letras pequeñas sobre la cara de este documento de 21,5 x 27,9cm

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS A QUIENES CORRESPONDA CONSTE POR LA PRESENTE QUE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS, Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos

21 de enero de 2000

POR LA PRESENTE CERTIFICO QUE LA ADJUNTA ES COPIA FIEL DEL ARCHIVO QUE OBRA EN LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES A LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MAS ABAJO QUE CUMPLEN CON LOS REQUISITOS PARA QUE SE LES OTORQUE UNA FECHA DE PRESENTACION CONFORME AL TITULO 35, ARTÍCULO 111 DEL CODIGO DE ESTADOS UNIDOS

SOLICITUD NUMERO: 09/288.828

FECHA DE PRESENTACION: 8 de abril de 1999

En representación del COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS.

[Aparecen una firma y aclaración de firma que rezan:] W.

Montgomery, W. MONTGOMERY, Funcionario Certificador

[Sobre el margen inferior izquierdo aparece un sello que reza:] Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos de América

[Aparece una firma ilegible y un sello que reza:] Escribana Pública - Estado de Florida. Araceli Matus-Silva, MANDATO No. CC576335 Vence el 26 de octubre de 2000

[En el margen izquierdo de todas las páginas aparece un timbre que reza:] 09288828.8/04/99

jc498 Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos, 8/04/99

jc530 Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos
09/288828, 8/04/99

EN LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE ESTADOS UNIDOS

REMISION DE SOLICITUD DE PATENTE NUEVA

Al Subcomisario de Patentes

Washington, D.C. 20231

Estimado Señor:

Adjunto a la presente, remito para su presentación la solicitud de patente del inventor(es):

Dahshen Yu; Rita M. Parikh; Charles Pozzi y Bruce Kohut

Para (título): COMPOSICIONES DENTIFRICAS QUE CONTIENEN ZINC

Adjunto a la presente, hallará:

1. ☒ MEMORIA DESCRIPTIVA QUE INCLUYE REIVINDICACIONES

[] que es una continuación/continuación en parte/divisional

[] de acuerdo con el Título 37, artículo 1.60 del Código de Normas Federales; y por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia fiel de lo que muestran los archivos de la solicitud anterior que se identifica a continuación, incluyendo el juramento o declaración jurada originalmente presentados.

[] de acuerdo con el Título 37, artículo 1.62 del Código de Normas Federales; y en el caso de una continuación en parte, que agrega y reiviindica una invención adicional, se adjunta también el juramento o declaración jurada requeridos por el artículo 1.63.

[] Esta solicitud reivindica los beneficios de acuerdo con el Título 35, artículo 119(e) del Código de Estados Unidos del número de solicitud provisoria estadounidense anterior.

CERTIFICACION DE ACUERDO CON EL TITULO 37, ARTICULO 1.10 DEL CODIGO DE NORMAS FEDERALES

Por la presente certifico que la presente Remisión de Solicitud Nueva y documentos a los que se hace referencia adjuntos a la presente se depositan en el Servicio Postal de los Estados Unidos, en la fecha, en un sobre que lleva la Remisión de "Correo Expreso al Destinatario" Número EJ12738314US destinado al Subcomisario de Patentes y Marcas, Washington, DC 20231.

Mary M. Helmken

[Aparece una firma ilegible], 8/4/99

(Firma del remitente de documentos, Fecha)

[] Esta solicitud reivindica beneficios de acuerdo con el Título 35, artículo 119 del Código de Estados Unidos, de la solicitud extranjera presentada [en blanco] en [en blanco]

como solicitud No. [en blanco]. Una copia certificada de la solicitud extranjera original, su memoria descriptiva y dibujos,

☐ se adjunta a la presente

☐ se presentará durante el trámite de esta solicitud

Esta solicitud incluye:

23 páginas de Memoria Descriptiva (que incluye la carátula)

1 página del Resumen

2 página(s) de Reivindicaciones

0 Página de Dibujos

2. ☐ ENMIENDAS

☐ Rogamos ingresar todas las enmiendas presentadas de acuerdo con el Título 37, artículo 1.116 del Código de Normas Federales con posterioridad al rechazo final o a enmiendas de vista (art. 1.113) en la solicitud madre, indicada arriba.

☐ Se adjunta una enmienda preliminar de acuerdo con el Título 37, artículo 1.115 del Código de Normas Federales.

☐ Enmendar la memoria descriptiva insertando antes de la primera línea, la oración:

La presente es ☐ continuación

☐ continuación en parte

☐ divisional

de la solicitud en trámite Acta No. [en blanco]
presentada el [en blanco]

☐ Enmiendas a las reivindicaciones: [en blanco]

☐ Enmendar las reivindicaciones eliminando las
reivindicaciones: [en blanco]

☐ Enmendar las reivindicaciones agregando nuevas
reivindicaciones [en blanco] expuestas en la enmienda
preliminar.

3. ☒ DECLARACION Y PODER COMBINADOS

☒ Adjunta

☐ No adjunta. Esta solicitud es presentada por una
persona autorizada de acuerdo con el Título 37, artículo
1.41(c) en representación de todos los inventores
mencionados arriba. La declaración jurada o juramento,
junto con el recargo requerido por el Título 37, artículo
1.16(e) del Código de Normas Federales se presentará con
posterioridad.

4. ☐ DIBUJOS. Dibujos de acuerdo con el Título 37, artículo
1.81 del Código de Normas Federales

☐ formales

☐ informales

5. [x] ARANCELES DE PRESENTACION CALCULADOS

REIVINDICACIONES PRESENTADAS				
	NUMERO PRESENTADO	NUMERO EXTRA	TASA (\$)	ARANCEL BASICO \$760,00
NUMERO TOTAL DE REIVINDICA- CIONES	6 - 20	= 0 x	\$ 22,00	\$ 0,00
REIVINDICA- CIONES INDEPENDIENTES	1 - 3	= 0 x	\$ 78,00	\$ 0,00
MULTIPLES REIVINDICACIONES INDEPENDIENTES, SI HUBIERA			\$ 250,00	\$ 0,00
ARANCEL DE ARCHIVO DE CESION			\$ 40,00	\$ 0,00
TOTAL				\$ 760,00

[] No se adjunta

[] No se debe abonar ningún arancel de presentación en este momento. El arancel de presentación y el recargo requeridos por el Título 37, artículo 1.16(e) del Código de Normas Federales se pagarán con posterioridad.

[] Arancel de presentación de \$,00

☐ Arancel de procesamiento y retención \$000,00

(Título 37, artículos 1.53(d) y 1.21(1) del Código de Normas Federales)

ARANCELES TOTALES \$760,00

☒ Debitar de la Cuenta de Depósito 23-0458 el importe de \$760,00

6. ☒ UNA CESION de esta invención a Warner-Lambert Company, 201 Tabor Road, Morris Plains, Nueva Jersey 07950:

☒ Se adjunta

☐ se adjuntará con posterioridad.

7. ☒ AUTORIZACION PARA DEBITAR ARANCELES ADICIONALES. Por la presente se autoriza al Comisario a debitar la totalidad de los aranceles durante todo el trámite de esta solicitud salvo el arancel de concesión, de la Cuenta de Depósito 23-0458.

8. ☒ INSTRUCCIONES EN CUANTO A PAGOS EXCEDENTES. Acreditar todos los pagos excedentes a la Cuenta de Depósito 23-0458.

9. ☐ ABANDONO DE SOLICITUD ANTERIOR. Rogamos abandonar la solicitud anterior a la que se hace referencia arriba en el momento (1) mientras la solicitud anterior está en trámite o cuando se conceda el pedido de prórroga de plazo en esa solicitud y (2) cuando se otorgue a esta solicitud una fecha

de presentación, de manera que esta solicitud esté en trámite paralelo con la solicitud anterior.

10. [X] DECLARACION SOBRE REVELACION DE INFORMACION. De acuerdo con la obligación de revelar, conforme al Título 37, artículo 1.56 del Código de Normas Federales, y de acuerdo con la práctica del Título 37, artículos 1.97 y 1.98 del Código de Normas Federales, se presenta adjunta a la presente una Declaración sobre Revelación de Información, Formulario PTO-1449, y copias de referencias.

Presentado respetuosamente,

Fecha: 8/4/99.

[Aparece una firma ilegible y debajo reza:] Evan J. Federman,
Apoderado del Solicitante, Reg. No. 37.060

Dirgir comunicaciones a:

Evan J. Federman

Departamento Legal

Warner-Lambert Company

201 Tabor Road

Morris Plains, New Jersey 07950

(973) 540-5263

SOLICITUD DE PATENTE ESTADOUNIDENSE

Duncan Yu, Rita M. Parikh, Charles Pozzi y Bruce Kohut han inventado una mejora en

COMPOSICIONES DENTIFRICAS QUE CONTIENEN ZINC

cuya solicitud es la siguiente.

COMPOSICIONES DENTIFRICAS QUE CONTIENEN ZINC

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con composiciones dentífricas anticálculos que contienen zinc. Específicamente, la invención está relacionada con composiciones dentífricas de bajo pH que emplean uno o más compuestos a base de zinc ligeramente solubles como el agente activo. Aún más específicamente, las composiciones dentífricas de acuerdo con la presente invención aumentan significativamente la biodisponibilidad del zinc.

2. DESCRIPCION DEL ARTE RELACIONADO

Se han agregado composiciones a base de zinc a composiciones dentífricas para controlar los cálculos. Ver por ejemplo, la Patente Estadounidense No. 4.100.269 a Pader.

La Solicitud PCT WO 96/03109 a Warner-Lambert Company enseña un dentífrico antiséptico, anticaries que tiene un pH de 3,0 a 5,5. Los acidificantes, que incluyen ácido fosfórico, sales de fosfato ácidas, ácido benzoico y ácidos de grado

alimenticio, tales como ácido cítrico, acidifican el dentífrico. También se puede regular el pH del dentífrico con las sales de los ácidos tales como ácido cítrico y citrato de sodio, ácido fosfórico y fosfato de sodio, fosfato monobásico de sodio y fosfato dibásico de sodio, ácido acético y acetato de sodio, y ácido benzoico y benzoato.

Las Patentes Estadounidenses Nos. 4.545.979 y 4.550.018 a Ambike et al, enseñan una composición para higiene dental en una gama de pH ácido de 3,0 a 5,0, tampones de pH, fluoruro, timol, eucaliptol, salicilato de metilo, y esencias de sabores de menta peperina y menta verde, y 0,1 a 2,0 por ciento en peso de una o más sales de metal alcalino altamente puras de sulfato de dodecilo que tienen menos del 5% de sales que no son de sulfato de dodecil alquilo.

La Patente Canadiense No. 834131 de Tisserand enseña una preparación dentífrica que tiene un pH ácido de 3,8 a 5,8, optativamente un pH de 4,0 a 5,5 y más preferentemente un pH de 4,0 a 4,8; fluoruro; y contiene esencias de sabor tales como mentol, salicilato de metilo o esencia de tomillo y otros sabores, de manera tal que la composición está sustancialmente libre de terpenos de hidrocarburos. Según Tisserand, cuando se emplean aceites esenciales que no están libres de terpenos en un dentífrico a base de fluoruro que tiene un pH en la gama de

3,8 a 5,8, el sabor desarrolla un gusto rancio y agrio en un período menor de 3 meses.

Si bien el arte previo revela pasta dental y otras composiciones dentífricas de bajo pH que contienen zinc, existe una necesidad de composiciones dentífricas que suministren biodisponibilidad aumentada de zinc, de manera que se pueda disminuir el contenido de zinc efectivo. Se cree que los compuestos a base de zinc tienden a ser astringentes. En consecuencia, la reducción del contenido de zinc en el producto puede mejorar la aceptabilidad del producto por el consumidor.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está relacionada con composiciones dentífricas que incluyen uno o más compuestos a base de zinc ligeramente solubles. El término "ligeramente soluble" significa que el compuesto a base de zinc es soluble en agua, no más de un 0,5% en peso. Las composiciones dentífricas de acuerdo con la presente invención también incluyen un sistema tampón; y un vehículo oral, donde la composición dentífrica tiene un pH de 3,0 a 5,5, el compuesto a base de zinc está en una cantidad suficiente para proporcionar al menos 2000 ppm de

ion zinc y la cantidad de ion zinc que está biodisponible es de por lo menos 1000 ppm.

Las composiciones dentífricas de acuerdo con la presente invención contienen iones zinc y un agente tampón que produce una biodisponibilidad significativa e inesperadamente aumentada de zinc.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Las composiciones dentífricas de acuerdo con la presente invención incluyen una fuente de zinc. Se sabe que el zinc ayuda a prevenir el sarro en la cavidad bucal. Los compuestos a base de zinc que se pueden usar en la presente invención incluyen

Bacitracina de Zinc	Oxido de Zinc
Citrato de Zinc	Peróxido de Zinc
Tribromosalicilanilida de Zinc	Fosfato de Zinc
Carbonato de Zinc	Pirofosfato de Zinc
Fluoruro de Zinc	Silicato de Zinc
Formato de Zinc	Estearato de Zinc
Lactato de Zinc	Tanato de Zinc
Oleato de Zinc	Oxalato de Zinc
	Cloruro de Zinc

Las sales preferidas son citrato de zinc, óxido de zinc, pirofosfato de zinc, y silicato de zinc. La sal más preferida es el citrato de zinc.

La sal de zinc se agrega a la composición en una cantidad suficiente para proporcionar iones zinc en una cantidad del 0,01 al 1,0% en peso de la composición. Preferentemente, la cantidad de sal de zinc agregada a la composición es suficiente para proporcionar iones zinc en una cantidad del 0,02 al 0,7% en peso de la composición. Más preferentemente, la cantidad de sal de zinc agregada a la composición es suficiente para proporcionar iones zinc en una cantidad del 0,05 al 0,5% en peso de la composición. Aún más preferentemente, la cantidad de sal de zinc agregada a la composición es suficiente para proporcionar iones zinc en una cantidad del 0,1 al 0,3% en peso de la composición.

La cantidad de sal de zinc agregada a las composiciones debería ser suficiente para proporcionar las cantidades de ion zinc listadas arriba. La cantidad exacta de sal de zinc usada puede ser determinada rápidamente por un conocedor ordinario del arte y depende de la sal que se use.

El pH de la realización preferida de acuerdo con la presente invención es de 3,0 a 5,5. Se ha hallado que un pH

mayor disminuye la actividad antiséptica de la composición dentífrica.

El pH del dentífrico reivindicado se ajusta por debajo de 5,5 usando acidificantes de grado alimenticio o farmacéutico. Estos pueden incluir, en forma no taxativa, uno o una combinación de los siguientes: ácido fosfórico, ácido benzoico, ácido cítrico, u otros ácidos tricarboxílicos y similares. Los acidificantes más preferidos en la presente invención incluyen una mezcla de ácido fosfórico del 0,01% en peso al 3,0% en peso, preferentemente en la gama del 0,1% al 1,5% en peso y más preferentemente en la gama del 0,2% en peso al 0,75% en peso; fosfato de sodio monobásico del 0,01% en peso al 1% en peso, preferentemente del 0,1% en peso al 0,5% en peso y más preferentemente del 0,2% en peso al 0,4% en peso; fosfato de sodio dibásico del 0,001% en peso al 1,0% en peso, preferentemente del 0,01% en peso al 0,5% en peso y más preferentemente del 0,01% en peso al 0,05% en peso; y ácido benzoico en la gama del 0,01% en peso al 1,0% en peso, preferentemente del 0,05% en peso al 0,5% en peso y más preferentemente del 0,08% en peso al 0,35% en peso. La cantidad exacta del acidificante agregado depende del pH y de la capacidad de tampón finales deseados.

El pH de los productos se puede regular con sales de los ácidos en cuestión. Los sistemas tampones comunes incluyen ácido fosfórico y sales de fosfato de sodio, o ácido cítrico y citrato de sodio. Los tampones adecuados para su uso en esta invención incluyen ácido cítrico y citrato de sodio, ácido fosfórico y fosfato de sodio, fosfato monobásico de sodio, fosfato dibásico de sodio, ácido acético y acetato de sodio, ácido succínico y succinato de sodio, ácido aconítico y aconitato de sodio y ácido benzoico y benzoato de sodio en cantidades de hasta el 1% en peso, preferentemente del 0,05% en peso al 0,75% en peso de la composición y más preferentemente del 0,1% en peso al 0,55 en peso de la composición.

Las composiciones dentífricas de acuerdo con la presente invención contienen agentes antimicrobianos y uno o más compuestos liberadores de fluoruro que proporcionan actividad anticaries. Las composiciones dentífricas de esta invención también contienen, en forma no taxativa, uno o más de los siguientes aditivos: abrasivos, agentes tensoactivos, ligantes y espesantes, humectantes, edulcorantes, agentes desensibilizantes, sabores, colores y conservantes. Los ingredientes activos y aditivos precedentes se combinan en un vehículo hidratado o anhidro para formar un sólido (es decir,

polvo dentífrico), un semisólido (es decir, pasta o gel), o un líquido.

La presente invención también puede incluir un agente antimicrobiano. Una clase de agente antimicrobiano conocido para su uso en dentífricos es el agente antimicrobiano no catiónico. Un agente antimicrobiano sustancialmente insoluble en agua tiene una solubilidad en agua a 25°C inferior al 1%, preferentemente inferior al 0,5% y más preferentemente inferior al 0,1%. Los agentes antimicrobianos empleados en composiciones dentífricas de esta invención se pueden considerar como de carácter esencialmente no iónico. Sin embargo, muchos compuestos antimicrobianos adecuados contienen uno más grupos hidroxifenólicos que pueden ser ionizables a ciertos pH. Una descripción más exacta de la clase general de agentes antimicrobianos útiles en la composición dentífrica de esta invención es que son de naturaleza no catiónica.

Ejemplos de clases de agentes antimicrobianos no catiónicos que se pueden emplear en la composición dentífrica de la invención son los compuestos fenólicos y bisfenólicos, éteres de difenilo halogenados, ésteres de benzoato y carbanilidas.

Ejemplos de los compuestos antimicrobianos fenólicos, que incluyen las salicilanilidas halogenadas, son 2-fenilfenol, 4-clorofenol, 4-cloro-2-metilfenol, 4-cloro-3-metilfenol, 4-cloro-3,5-dimetilfenol, 2,4-dicloro-3,5-dimetilfenol, 3,4,5,6-tetrabromo-2-metilfenol, 5-metil-2-pentilfenol, 4-isopropil-3-metilfenol, 5-cloro-2-hidroxidifenilmetano, 4',5'-dibromosalicilanilida, 3,4',5'-triclorosalicilanilida, 3,4',5'-tribromosalicilanilida, 2,3,3',5'-tetraclorosalicilanilida, 3,3',4,5'-tetraclorosalicilanilida, 3,5-dibromo-3'-trifluorometilsalicilanilida, 5-n-octanoil-3'-trifluorometilsalicilanilida.

Entre los compuestos bifenólicos se puede mencionar 2,2'-metilenbis(3,4,6-triclorofenol), 2,2'-metilenbis(4-clorofenol), 2,2'-metilenbis(4-cloro-6-bromofenol), sulfuro de bis(2-hidroxi-3,5-diclorofenilo), sulfuro de bis(2-hidroxi-5-clorofenilo).

Estos agentes antibacterianos se pueden emplear en la forma de sus derivados de zinc, muchos de los cuales se revelan en la Patente Estadounidense No. 4.022.880.

Ejemplos de la clase de éteres de hidroxidifenilo halogenados son los compuestos: éter de 2',4,4'-tricloro-2-

hidroxi-difenilo y éter de 2,2'-dihidroxi-5,5'-dibromodifenilo.

Otra clase conocida de agentes antimicrobianos no catiónicos son los ésteres del ácido p-hidroxibenzoico, especialmente los ésteres de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, hexilo, heptilo y bencilo.

También se pueden usar carbanilidas halogenadas, cuya clase se tipifica con 3,4,4'-triclorocarbanilida, 3-trifluorometil-4,4'-diclorocarbanilida, 3,3',4-triclorocarbanilida.

También se pueden usar otros agentes antimicrobianos no catiónicos sustancialmente insolubles en agua, por ejemplo alcohol 2,4-diclorobencilo, alcohol 3,4-diclorobencilo, y 3-(4-clorofenoxi)-propan-1,2-diol.

Los agentes antimicrobianos mencionados arriba que son adecuados para su uso en dentífricos no son antibióticos. Generalmente no se usan antibióticos, de manera de impedir el riesgo del desarrollo de cepas de bacterias resistentes. El agente antimicrobiano generalmente se usa en una cantidad del 0,01 al 5%, preferentemente del 0,05 al 1% en peso del

dentífrico. Naturalmente se puede usar una mezcla de agentes antimicrobianos.

Las composiciones dentífricas de acuerdo con la presente invención también pueden incluir aceites esenciales. Los aceites esenciales son aceites aromáticos volátiles que son sintéticos o se obtienen de plantas por destilación, expresión o extracción. Los aceites esenciales generalmente transportan el olor o sabor de la planta de donde se los obtiene. Si se usan en las composiciones dentífricas de esta invención, los aceites esenciales proporcionan actividad antigingivitis. Algunos de estos aceites esenciales también actúan como agentes saborizantes. Los aceites esenciales de esta invención incluyen, en forma no taxativa, timol, mentol, salicilato de metilo (esencia de gaulteria) y eucaliptol. El timol, también conocido con la fórmula química 5-metil 2-(1-metiletil)fenol, se obtiene del aceite esencial de Thymus vulgaris Labiatae y Monarda punctata Labiatae. El timol es un polvo cristalino blanco con un olor y sabor aromático. El timol es soluble en solventes orgánicos pero sólo ligeramente soluble en agua desionizada.

El mentol se aísla principalmente del aceite de Mentha arvensis. En su forma comercial, el mentol está disponible como cristales de L-mentol obtenidos de un proceso que

consiste en el enfriamiento del aceite. La destilación fraccionada de esencia de menta peperina que generalmente contiene un 40% a 65% de mentol representa otra importante fuente de mentol. También existen fuentes sintéticas de L-mentol.

El eucaliptol se obtiene del árbol eucalipto. Este aceite esencial, que tiene un olor alcanforado y sabor refrescante, generalmente se combina con otros aceites esenciales tales como mentol en formulaciones de confituras para impartir efecto medicinal. Las combinaciones de mentol y eucaliptol son ampliamente usadas. Los usos particularmente preferidos de la combinación de mentol y eucaliptol incluyen, de acuerdo con la presente invención, dentífricos tales como pastas dentífricas y geles dentífricos.

El salicilato de metilo es el principal ingrediente de muchos aceites esenciales, que constituyen el 99% de esencia de gaulteria (Gaultheria procumbens) y abeto dulce (Betula lenta). El salicilato de metilo, que tiene un aroma refrescante distinguible, se usa ampliamente en enjuagues bucales, gomas de mascar y otras preparaciones orales y farmacéuticas.

Las cantidades de aceites esenciales que se pueden usar en las composiciones dentífricas de la presente invención son del 0,46% al 0,5623% de timol, del 0,4644% al 0,5676% de salicilato de metilo, del 0,306% al 0,374% de mentol y del 0,6971% al 0,8519% de eucaliptol y son clínicamente efectivas en la inhibición de la gingivitis. Más preferentemente un dentífrico de acuerdo con la presente invención contiene un 0,5112% de timol, un 0,5160% de salicilato de metilo, un 0,34% de mentol y un 0,7745% de eucaliptol y es clínicamente efectiva en la inhibición de la gingivitis.

Los compuestos liberadores de fluoruro se pueden usar en las composiciones dentífricas de la presente invención. Estos compuestos pueden ser total o ligeramente solubles en agua, liberan iones fluoruro o iones que contienen fluoruro en agua y no reaccionan con otros componentes en la composición. Se sabe bien que las composiciones dentífricas que contienen compuestos liberadores de fluoruro ayudan a prevenir caries dentales. Compuestos liberadores de fluoruro típicos son las sales de fluoruro inorgánicas tales como sales de metales alcalinotérreos, de metales alcalinos y de metales pesados solubles en agua. El monofluorofosfato de sodio, el fluoruro de sodio, el fluoruro estañoso y mezclas de estas composiciones son preferidos.

La cantidad del compuesto liberador de fluoruro presente en las composiciones dentífricas de esta invención debe ser no tóxica. La cantidad específica depende del tipo de compuesto liberador de fluoruro empleado, de la solubilidad del compuesto liberador de fluoruro y de la formulación de la composición dentífrica. En general el compuesto liberador de fluoruro está presente en una cantidad en peso de hasta el 1,2% en peso, preferentemente del 0,1% en peso al 1,0% en peso, y más preferentemente del 0,175% en peso al 0,8% en peso de la composición dentífrica, de manera de proporcionar 800 - 1500 ppm de F^- .

Los agentes tensoactivos o agentes activos de superficie son compuestos orgánicos que reducen la tensión superficial entre líquidos y ayudan en la dispersión de una composición en toda la cavidad bucal. El agente tensoactivo de la presente invención puede ser aniónico, no iónico, o anfótero. Las composiciones para higiene bucal o dentífricas de la presente invención pueden contener agentes tensoactivos en cantidades de hasta el 5,0% en peso; preferentemente del 0,1% en peso al 3,0% en peso de la composición dentífrica; y más preferentemente del 0,2% en peso al 2,0% en peso de la composición dentífrica.

Los agentes tensoactivos más preferidos son los aniónicos. Estos agentes tensoactivos aniónicos incluyen, en forma no taxativa, lauril sulfato de sodio, lauroil sarcosinato de sodio, metil cocoil taurato de sodio, y lauril sulfosuccinato disódico. Un agente tensoactivo preferido es el lauril sulfato de sodio. Las composiciones de acuerdo con la presente invención están sustancialmente libres de una o más sales de metales alcalinos altamente puras de sulfato de dodecilo que tienen menos del 5% de sales que no son sulfato de dodecil alquilo.

Los agentes tensoactivos anfóteros tienen la capacidad de comportarse como un ácido o como una base e incluyen derivados de imidazol cuaternizado. Los agentes tensoactivos anfóteros preferidos incluyen derivados de (alquil) amino-alquilen amina alquilada de cadena larga, también llamada MIRANOL®, fabricada por Rhone-Poulanc, Cranberry, New Jersey.

Los edulcorantes naturales y artificiales se pueden usar en las composiciones dentífricas. El edulcorante se puede seleccionar de una amplia gama de materiales conocidos que incluyen edulcorantes solubles en agua naturales, edulcorantes solubles en agua artificiales y edulcorantes solubles en agua modificados derivados de edulcorantes solubles en agua naturales. Los edulcorantes solubles en agua artificiales

incluyen, en forma no taxativa, sales de sacarina solubles, ej. sales de sacarina de sodio o calcio, sales de ciclamato, la sal de sodio, amonio o calcio del 2,2-dióxido de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazin-4-ona, la sal de potasio del 2,2-dióxido de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazin-4-ona (Acesulfame-K o Acesulfamo de Potasio), la forma de ácido libre de los edulcorantes a base de sacarina y dipéptido, tales como los edulcorantes derivados del ácido L-aspartico. Los edulcorantes a base de dipéptido incluyen metil éster de L-aspartil-L-fenilalanina (Aspartamo) y materiales descritos en la Patente Estadounidense No. 3.492.131, hidrato de L-alfa-aspartil-N-(2,2,4,4-tetrametil-3-tietanil)-D-alaninamida (Alitamo), metil ésteres de L-aspartil-L-fenilglicerina y L-aspartil-L-2,5-dihidrofénilglicina, L-aspartil-2,5-dihidro-L-fenilalanina y L-aspartil-L-(1-ciclohexen)-alanina. Los edulcorantes solubles en agua naturales incluyen, en forma no taxativa, alcoholes de azúcar, que incluyen sorbitol como 70% de solución de sorbitol, manitol, xilitol, maltitol, hidrolisatos de almidón hidrogenado y mezclas de ellos.

Los edulcorantes solubles en agua derivados de edulcorantes solubles en agua naturales incluyen, en forma no taxativa, derivados clorados de azúcar, conocidos, por ejemplo, con la designación de producto Sucralose; y

edulcorantes derivados de proteínas tales como thaumaococcus danielli (Taumatina I y II).

La solución de sorbitol brinda dulzura y cuerpo a la composición y da una sensación deseable en la boca. La solución de sorbitol también aumenta el sabor, impide el sabor agrio y proporciona una sensación fresca y vivaz en la boca. También impide que se forme una masa y partes endurecidas en el dentífrico.

En general, se utiliza una cantidad efectiva de edulcorante para proporcionar el nivel de dulzura deseado en cualquier realización particular de las composiciones dentífricas de acuerdo con la presente invención. Esta cantidad varía con el edulcorante seleccionado y la forma final de la composición. La cantidad de edulcorante normalmente presente es del 0,0025% en peso al 60% en peso de la composición dentífrica. La gama exacta de las cantidades para cada tipo de edulcorante en un dentífrico será determinada rápidamente por el conocedor del arte.

Los sabores que se pueden usar en la invención incluyen sabores naturales y artificiales conocidos en el arte de los dentífricos. Los sabores adecuados incluyen, en forma no taxativa, mentas, tales como menta peperina, sabores de cítricos tales como naranja y limón, vainilla artificial,

canela, sabores de diversas frutas, y similares. El anetol (o alcanfor de anís, p-propenil anisol) es un constituyente de sabor de las esencias de anís e hinojo que se usan ampliamente como agente saborizante y antiséptico y se lo consideró útil para enmascarar el sabor agrio del timol.

La cantidad de sabor normalmente es una cuestión de preferencia sujeta al tipo de composición dentífrica final, el sabor individual usado y la resistencia del sabor que se deseen. Los sabores preferentemente se utilizan en cantidades que pueden estar en la gama del 0,01% en peso al 6% en peso de la composición dentífrica. Los sabores usados en las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden aceites saborizantes que no están sustancialmente libres de terpenos.

Los agentes colorantes se usan en cantidades efectivas para producir un dentífrico del color deseado. Estos agentes colorantes se pueden incorporar en cantidades de hasta el 3% en peso de la composición dentífrica. Los agentes colorantes también pueden incluir colores de alimentos naturales y colorantes adecuados para aplicaciones de alimentos, drogas y cosméticos. Estos agentes colorantes son conocidos como colorantes y lacas FD & C. Los materiales colorantes son preferentemente solubles en agua. Ejemplos no taxativos

ilustrativos incluyen el colorante indigoide conocido como Azul FD&C No.1, y Amarillo D&C No. 10. Se puede hallar un listado completo de todos los colorantes FD&C y sus estructuras químicas correspondientes en la Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology [Enciclopedia Kirk-Othmer de Tecnología Química], 3a. Edición, en el volumen 5 en las páginas 857-884. Se puede incorporar un opacante preferido, el dióxido de titanio, en cantidades de hasta el 2,0% en peso, preferentemente inferiores al 1,0% en peso de la composición y más preferentemente inferiores al 0,4% en peso.

Los humectantes adecuados en esta invención incluyen sorbitol, como 70% de solución de sorbitol, glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, mezclas de ellos, y similares. Los humectantes pueden estar presentes en cantidades del 1,0% al 75,0% en peso de la composición dentífrica.

Las sustancias abrasivas adecuadas para su uso en esta invención deben ser compatibles con el bajo pH de la composición e incluyen sílice hidratada, alúmina o metafosfatos metal alcalino. Los abrasivos de sílice en la composición dentífrica de acuerdo con esta invención pueden incluir, entre otros, ZEODENT® (113), fabricado por J.M. Huber Corp., y SYLOID® o SYLODENT®, fabricados por W.R. Grade Co.

Estos agentes de pulimiento se pueden usar en cantidades de hasta el 75,0% en peso de la composición, preferentemente en cantidades del 5,0% en peso al 40% en peso de la composición y más preferentemente del 5,0% en peso al 30,0% en peso de la composición.

La composición dentífrica incluye un vehículo oral que puede ser una pasta, gel, polvo o líquido. Según cuál sea la forma del dentífrico, la composición también puede incluir ligantes o agentes gelificantes para proporcionar una consistencia deseada. Los agentes gelificantes tales como hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, metil celulosa, goma xantan, sílices gelificantes y similares se pueden usar solos o en combinación. El sistema gelificante preferido es una mezcla de carboxi metil celulosa, goma xantan y sílice gelificante. Los agentes gelificantes pueden usarse en cantidades del 0,5% en peso al 30% en peso, preferentemente del 5,0% en peso al 15,0% en peso de la composición dentífrica, y más preferentemente del 7,0% en peso al 20% en peso de la composición.

La composición dentífrica de esta invención también puede contener un agente desensibilizante tal como cloruro de estronio, nitrato de potasio o citrato de sodio y ácido

cítrico, que pueden usarse en una cantidad del 0,5% en peso al 10% en peso.

Conservantes adecuados incluyen ácido benzoico, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), ácido ascórbico, metil parabeno, propil parabeno, tocoferoles y mezclas de ellos. Cuando se los usa, los conservantes están generalmente presentes en cantidades de hasta el 1,0% en peso, y preferentemente del 0,1% en peso al 1,0% en peso de la composición de gel dentífrico.

La presente invención se ilustra más con los siguientes ejemplos no taxativos. Todas las partes y porcentajes en los ejemplos y en toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones son en peso de la composición final a menos que se especifique lo contrario.

Ejemplos 1-2 y Ejemplo Comparativo 1

Se formularon composiciones dentífricas con los ingredientes listados en la Tabla 1.

Tabla 1

NUMERO DE FORMULA	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo Comparativo 1
pH	4,5	4,5	7,0
TIMOL	0,5112	0,5112	0
SALICILATO DE METILO	0,5160	0,5160	0
MENTOL	0,3400	0,3400	0
EUCALIPTOL	0,7745	0,7745	0
GLICERINA	6,0000	6,0000	15,0
SORBITOL (70%)	40,0000	40,0000	47,0
AGUA	22,4910	23,4910	cant.suf.
PEG 1450	3,0000	3,0000	0
GOMA XANTAN	0,2500	0,2500	0,3
CMC DE Na	1,2000	1,2000	0
SABOR	0,2250	0,2250	1,8
MFP DE SODIO	0,760	0,760	0,76
SACARINA DE Na	1,2000	1,2000	0,2
NaH ₂ PO ₄	0,25	0,25	0
Na ₂ HPO ₄	0,0300	0,0300	0
CITRATO DE ZINC	2,0	1,0	2,0
TiO ₂	0,3500	0,3500	

SILICE	11,0	11,0	20,0
GELIFICANTE			
SILICE ABRASIVA	7,0	7,0	0
SLS	1,5	1,5	1,5
ACIDO FOSFORICO	0,45	0,45	
ACIDO BENZOICO	0,15	0,15	
COLOR	0,0022	0,0022	0,004

Estudios de biodisponibilidad

La biodisponibilidad del zinc en las composiciones de acuerdo con la presente invención se midió usando el siguiente método. La biodisponibilidad es la cantidad de ion zinc presente en una suspensión dentífrica después de 60 segundos de mezcla. Esto se aproxima a la cantidad de tiempo que la persona promedio aplica una composición dentífrica a los dientes mediante cepillado.

Suspensiones en Ensayo:

Para cada dentífrico, se fabrica una suspensión de dentífrico en agua 1:3 agregando 12g de agua doble desionizada a 4 g de dentífrico en un tubo de ensayo de base plana de 30 ml y dispersando 60 segundos revolviendo o usando un

dispositivo mezclador sin aire. Inmediatamente se colocan alícuotas de las suspensiones en tubos microcentrífugos Eppendorf de plástico y se centrifuga a 12.000 rpm. Las alícuotas del supernadante se remueven con una pipeta sin mover la pastilla e inmediatamente se mide el zinc biodisponible como se describe a continuación.

Análisis del zinc biodisponible:

Se diluye una muestra de cada solución con la solución apropiada y se determina el contenido de zinc comparando con una curva estándar preparada en forma similar. Se usa un Espectrofotómetro Perkin-Elmer AA 303 equipado con una lámpara de cátodo hueco de zinc, para la determinación del contenido de zinc de las soluciones. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2

	Contenido de Citrato de Zinc	Cantidad Total de Zinc	Cantidad de Zinc Biodisponible
Ejemplo Comparativo	2%	6.200 ppm	1.550 ppm
Ejemplo 1	2%	6.200 ppm	2.170 ppm
Ejemplo 2	1%	3.100 ppm	1.550 ppm

Como se puede ver en los resultados listados en la TABLA 2, el Ejemplo 1 suministró un 30% más de zinc que el ejemplo comparativo aún cuando tenía la misma cantidad de zinc. Además, el Ejemplo 2, que tiene la mitad de la cantidad de zinc del ejemplo comparativo, pudo suministrar la misma cantidad de zinc que el ejemplo comparativo.

Se realizaron estudios en animales y clínicos para determinar el nivel de reducción de cálculos.

Cálculos en Ratas

Se realizaron estudios en ratas aplicando cada composición a los dientes de ratas individuales con un tapón de algodón todas las mañanas y las tardes durante 5 días de

una semana durante un período de tres semanas. Se calificó la formación de cálculos de acuerdo con el método de Francis y Briner, Journal of Dental Research, Vol. 48, 1185-1195 (1969). Los resultados se presentaron en la Tabla 3. Los resultados del estudio de cálculos en ratas indican que la formulación de esta invención (es decir, el ejemplo 2) fue efectiva en la reducción de la formación de cálculos aún cuando esté presente sólo el 1% de citrato de zinc.

Estudio de Cálculos Clínico Humano

Se ensayó la inhibición de cálculos de las composiciones dentífricas de acuerdo con los ejemplos 1 y 2, en un estudio clínico. Este estudio comprendió las siguientes etapas:

1. Los participantes se someten a una limpieza dental profunda para remover todo el sarro
2. Los participantes luego usan el placebo del ensayo Crest® Regular, durante tres meses
3. Se evalúa y califica el nivel de formación de sarro de los participantes, luego se los separa en 3 grupos de tratamiento equilibrados
4. Los participantes se someten a una segunda limpieza dental para remover todo el sarro.

5. Los participantes usan productos 1% ZCT, 2% ZCT o placebo durante tres meses
6. Se evalúa y califica nuevamente el nivel de formación de sarro de los participantes usando el método de Volpe Manhold

Los resultados se presentan también en la Tabla 3. Los resultados clínicos indican que la formulación de esta invención (es decir, el ejemplo 2) proporciona excelente inhibición de cálculos aún cuando sólo el 1% de citrato de zinc esté presente en la fórmula.

Tabla 3

	Cantidad de Zinc Biodisponible	Reducción de Cálculos (en ratas)	Reducción de Cálculos (en humanos)
Ejemplo Comparativo	1.550 ppm	15%	32%
Ejemplo 1	2.170 ppm	15%	29%
Ejemplo 2	1.550 ppm	15%	26%

Como se puede ver en los resultados listados en la TABLA 3, el Ejemplo 2, que suministra la misma cantidad de zinc biodisponible que el ejemplo comparativo, pudo lograr una reducción de cálculos en paridad con el ejemplo comparativo.

Como la invención se ha descripto en detalle y con referencia a ejemplos específicos de ella, será evidente para los conocedores del arte que se pueden hacer diversos cambios y modificaciones en ella sin apartarse del espíritu y alcance de ella.

REIVINDICACIONES

Habiendo descripto y determinado la naturaleza y alcance de la presente invención y la manera en que la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara que lo que reivindica como invención y de propiedad exclusiva es:

1. Una composición dentífrica caracterizada porque comprende:
 - un compuesto a base de zinc,
 - un sistema tampón; y
 - un vehículo oral, donde la composición dentífrica tiene un pH de 3,0 a 5,5, el compuesto a base de zinc está en una cantidad suficiente para proporcionar al menos 2000 ppm de ion zinc y la cantidad de ion zinc que está biodisponible es de por lo menos 1000 ppm.
2. La composición dentífrica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el pH es de 4,5.
3. La composición dentífrica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el sistema tampón comprende un ácido y al menos una sal correspondiente.
4. La composición dentífrica de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada porque el ácido y la sal correspondiente se seleccionan del grupo formado por ácido cítrico y citrato de

sodio, ácido fosfórico y fosfato de sodio, fosfato monobásico de sodio y fosfato disódico de sodio, ácido acético y acetato de sodio, ácido succínico y succinato de sodio, ácido aconítico y aconitato de sodio, y ácido benzoico y benzoato de sodio.

5. La composición dentífrica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el compuesto a base de zinc se selecciona del grupo formado por citrato de zinc, óxido de zinc, pirofosfato de zinc y silicato de zinc.

6. La composición dentífrica de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada porque el compuesto a base de zinc es citrato de zinc.

RESUMEN DE LA INVENCION

Una composición dentífrica de bajo pH que contiene zinc, proporciona mejor biodisponibilidad del zinc mediante la incorporación de un sistema tampón.

DECLARACION JURADA COMBINADA PARA SOLICITUD DE PATENTE Y PODER

(Incluye Referencia a Solicitudes Internacionales PCT)

Archivo del Apoderado Número 5993-03-EJF

En mi carácter de inventor mencionado a continuación, declaro que:

Mi domicilio real, domicilio legal y nacionalidad son los indicados a continuación junto a mi firma.

A mi leal saber y entender soy el primer inventor único y original (si a continuación aparece un solo nombre) o un primer inventor original y conjunto (si aparecen varios nombres) del objeto reivindicado y para el cual se solicita el otorgamiento de patente sobre el invento denominado:

COMPOSICIONES DENTIFRICAS QUE CONTIENEN ZINC

cuya memoria descriptiva (marque sólo un punto abajo):

☒ se adjunta a la presente

☐ se presentó el [en blanco] como solicitud de patente estadounidense Acta N° [en blanco] y se modificó el [en blanco] (si corresponde)

☐ se presentó el [en blanco] como solicitud de patente internacional PCT N° [en blanco] y se modificó el [en blanco] (si corresponde)

Por la presente declaro que he revisado y comprendo el contenido de la memoria descriptiva identificada más arriba,

incluyendo las reivindicaciones, y sus modificaciones indicadas más arriba.

Reconozco mi obligación de revelar toda información que sea relevante para el examen de esta solicitud conforme al Título 37, Código de Disposiciones Federales, Art. 1.56(a).

Por la presente reivindico los beneficios de prioridad extranjera conforme al Título 35, Código de Estados Unidos de Norteamérica, Art. 119(a-d) o Artículo 365(b) de toda solicitud de patente extranjera o certificación del inventor, o al Artículo 365(a) de toda solicitud de patente Internacional PCT que designe al menos un país salvo los Estados Unidos, de la lista siguiente y asimismo he identificado más abajo, marcando el casillero, toda solicitud de patente extranjera o certificación de inventor o solicitud de patente Internacional PCT que tenga fecha de presentación anterior a la de la solicitud de la que se reivindica prioridad:

Solicitudes Extranjeras anteriores

SOLICITUD NUMERO	PAIS (si es PCT, indicar "PCT")	FECHA DE PRESENTACION (día, mes, año)	PRIORIDAD REIVINDICADA
			☐ sí ☐ no
			☐ sí ☐ no

Por la presente reivindico el beneficio de conforme al Título 35, artículo 119(e) del Código de Estados Unidos, de todas las solicitudes listadas a continuación.

SOLICITUD NUMERO	FECHA DE PRESENTACION

Por la presente reivindico los beneficios de prioridad conforme al Título 35, Código de Estados Unidos, Artículo 120, o Artículo 365(c) de toda solicitud de los Estados Unidos o Solicitud Internacional PCT que figure a continuación, en la medida en que el objeto de cada una de las reivindicaciones de esta solicitud no se revele en solicitudes estadounidenses anteriores en la forma prevista en el inciso primero del Título 35 del Código de Estados Unidos, Artículo 112. Reconozco mi obligación de revelar toda información que, conforme a la definición del Título 37, Código de Disposiciones Federales, Art. 1.56(a), sea relevante para el examen de esta solicitud y que haya surgido entre la fecha de presentación de la solicitud anterior y la fecha de presentación nacional o internacional de PCT de esta solicitud:

SOLICITUDES DE PATENTES ESTADOUNIDENSES O SOLICITUDES INTERNACIONALES PCT ANTERIORES QUE DESIGNAN A LOS ESTADOS UNIDOS PARA EL BENEFICIO DEL TITULO 35, ARTICULO 120 DEL CODIGO DE ESTADOS UNIDOS:

SOLICITUDES DE PATENTES ESTADOUNIDENSES			ESTADO (Marque una opción)		
SOLICITUD ESTADOUNIDENSE NUMERO	FECHA DE PRESENTACION DE ESTADOS UNIDOS		CONCEDIDA	EN TRAMITE	ABANDONADA
SOLICITUDES PCT QUE DESIGNAN A ESTADOS UNIDOS					
SOLICITUD PCT No.	FECHA DE PRESENTA CION PCT	NUMEROS DE ACTA ESTADOUNI DENSES ASIGNADOS (si hubiera)			

PODER: En mi carácter de inventor mencionado, por la presente designo a las siguientes personas como mis apoderados y/o representantes para que realicen todos los trámites relacionados con esta solicitud ante la Oficina de Patentes y Marcas. (indicar nombre y número de registro): Charles W. Almer, III (Reg. N° 36.731), Elizabeth Anderson (Reg. N° 31.585), Charles W. Ashbrook (Reg. N° 27.610), Michael J.

Atkins (Reg. N° 35.431), Jean B. Barish (Reg. N° 34.118), Evan J. Federman (Reg. N° 37.060), Todd M. Crissey (Reg. N° 37.807), M. Andrea Ryan (Reg. N° 28.649), Francis J. Tinney (Reg. N° 33.069), Linda A. Vag (Reg. N° 32.071)

Remita toda correspondencia a: Evan J. Federman, División Legal, Warner-Lambert Company, 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950

Dirigir llamadas telefónicas a: (*nombre y número telefónico*)
Evan J. Federman, (973) 540-5263

NOMBRE COMPLETO DEL INVENTOR: DAHSHEN YU

Firma del inventor: [aparece una firma ilegible]

Fecha: 6/4/99

Domicilio real: Apt. M37, 44 Center Grove Road, Randolph, NJ 07950

Nacionalidad: Estados Unidos de América

Domicilo para correspondencia: idem

NOMBRE COMPLETO DEL INVENTOR: RITA M. PARIKH

Firma del inventor: [aparece una firma ilegible]

Fecha: 6/4/99

Domicilio real: 496 Tether Lane, Paramus, NJ 07652

Nacionalidad: Estados Unidos de América

Domicilo para correspondencia: idem

NOMBRE COMPLETO DEL INVENTOR: CHARLES POZZI

Firma del inventor: [aparece una firma ilegible]

Fecha: 1/4/99

Domicilio real: 25 Ridgewood Parkway West, Denville, NJ 07104

Nacionalidad: Estados Unidos de América

Domicilo para correspondencia: idem

NOMBRE COMPLETO DEL INVENTOR: BRUCE KOHUT

Firma del inventor: [aparece una firma ilegible]

Fecha: 6/4/99

Domicilio real: 126 Cranmoor Drive, Toms River, NJ 08753

Nacionalidad: Estados Unidos de América

Domicilo para correspondencia: idem

Por la presente declaro que todos los dichos de la presente son a mi entender verdaderos y que todas las declaraciones prestadas con respecto a las informaciones son a mi leal saber y entender auténticas; y asimismo que dichas declaraciones fueron prestadas sabiendo que el falso testimonio doloso es punible con pena de prisión o multa o ambas conforme al Art. 1001 del Titulo 18 del Código de Estados Unidos y que dicho falso testimonio doloso puede poner en peligro la validez de la solicitud o de la patente otorgada en ella.

135 170

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 22,433
FECHA : ABRIL 6 DE 2000

Radicacion : 00025234 00000000 Folios: 130
Fecha (AMD): 2000-04-06 17:13:13
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
RODRIGUEZ MADRID Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOSOTA	050-00024-9	949201	608,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 608,000.00
TOTAL :			\$ 608,000.00

MON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante
- Nombre e identificación del Inventor
- Título o nombre de la Invención
- Descripción
- Reivindicaciones
- Resumen
- Comprobante de Pago

[]

[]

[]

[]

[]

[]

[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario
- Nombre e identificación del inventor o diseñador
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- Representación gráfica
- Comprobante de pago

[]

[]

[]

[]

[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha: _____

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-25234

Fecha: 7 de abril del 2000.

Se certifica que:

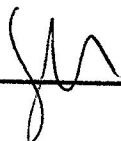
Desde fecha 22 de octubre de 1997,
del folio 94.235 al folio 94.238 del
libro de Protocolo N° 323, obra el poder
N° 17.877 conferido por WARNER-LAMBERT
COMPANY

domiciliado(a) en Morris Plains, New Jersey.
E.U.A.

al doctor RODOLFO RODRIGUEZ MADRID y/o
CARLOS JULIO BUITRAGO y/o MARINA RODRIGUEZ

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado .

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-04-07
 430.

EXPEDIENTE 00-25234

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | | |
|--|-----------------------------|---|
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000). |
| SI ☒ | NO ☐ | EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris. |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI ☒ | NO ☐ | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS:

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- | | | |
|--|-----------------------------|--|
| SI ☒ | NO ☐ | Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto, |
| SI ☒ | NO ☐ | Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente. |

Santafé de Bogotá, D.C., 7 de abril del 2000.


 EXAMINADOR JURIDICO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

975
00 025.234
A 61 K 7/16

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☐ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).

SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,

Junio 27, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

Expediente 00-25234

Auto 2335

LA JEFE DE DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TENIENDO EN CUENTA:

PRIMERO: Que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 13 y 14 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena y los artículos 3 y 4 del Decreto 117 de 1994.

SEGUNDO: Que el solicitante hizo manifestación expresa pidiendo que la solicitud sea publicada a los 6 meses contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud, esto es el día 6 de Octubre del 2000.

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Rodolfo Rodriguez Madrid, como apoderado de la sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Enviar el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 23 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, teniendo en cuenta la oportunidad señalada.

CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____ de _____ de _____.

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

Santafé de Bogotá D.C., 09-03-2005 el extracto de esta solicitud fue publicado en el N° 523 (de fecha 27-12-2002) de la Gaceta de la Propiedad Industrial. El término hábil señalado por la ley expiró el 26-03-2003 y SI NO X se presentaron observaciones por parte de terceros.