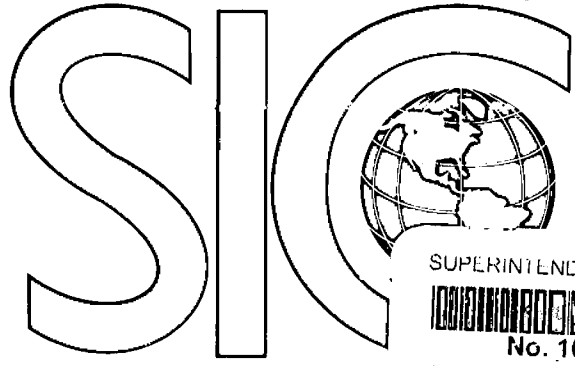




Organización y
Digitalización CS 11 de

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109361-00000-0000

Fecha: 2010-09-03 17:15:38
Tra. 11 PATENTELIYI
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 81

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

10-109361

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

PRODUCTO PARA EL CUIDADO BUCAL Y MÉTODOS DE USO Y

PREPARACIÓN DE LOS MISMOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

COLGATE - PALMOLIVE COMPANY

DOMICILIO

NUEVA YORK, NY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMENTO

22. BOGOTÁ, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109361- -00000-0000

Fecha: 2010-09-03 17:15:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE/II Lve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 81Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIAFORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE

Nombre: COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

Dirección: 300 Park Avenue, New York, NY
10022, Estados Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de
América.Lugar de Constitución: Estados Unidos de
América.

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Calle 70A #4 - 41, Bogotá, Colombia.

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

80.410.337 TP 57492

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura
de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de radicación (del poder).

4

INVENTOR (ES)
(72)Nombre: ROBINSON, Richard; CUMMINS, Diane; SULLIVAN, Richard;
ELLWOOD, Roger.Dirección: 51 Ketchum Road, Belle Mead, NJ 08502, Estados Unidos de América;
501 Binghampton Lane, Livingston, NJ 07039, Estados Unidos de América; 29
Brittany Court, Atlantic Highlands, NJ 07716, Estados Unidos de América;
Llysfnnydd, Pentre, Clidain, Flintshire CH7 5PE, Gran Bretaña (respectivamente).

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y Gran Bretaña.

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/US2009/033296

Fecha

06.02.2009

Publicación Internacional No

WO 2009/100269 A3

Fecha

13.08.2009

6 Título (54): PRODUCTO PARA EL CUIDADO BUCAL Y MÉTODOS DE USO Y PREPARACIÓN
DE LOS MISMOS (Folio 83)

7 Clasificación Internacional (51): A61K 8/44, A61K 8/20, A61Q 11/00

8 Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

08.02.2008

61/027,427

SI ☒NO ☐

9 Comprobante de pago No. 10-60.546; 10-69.092; 10-64.412; 10-69.113

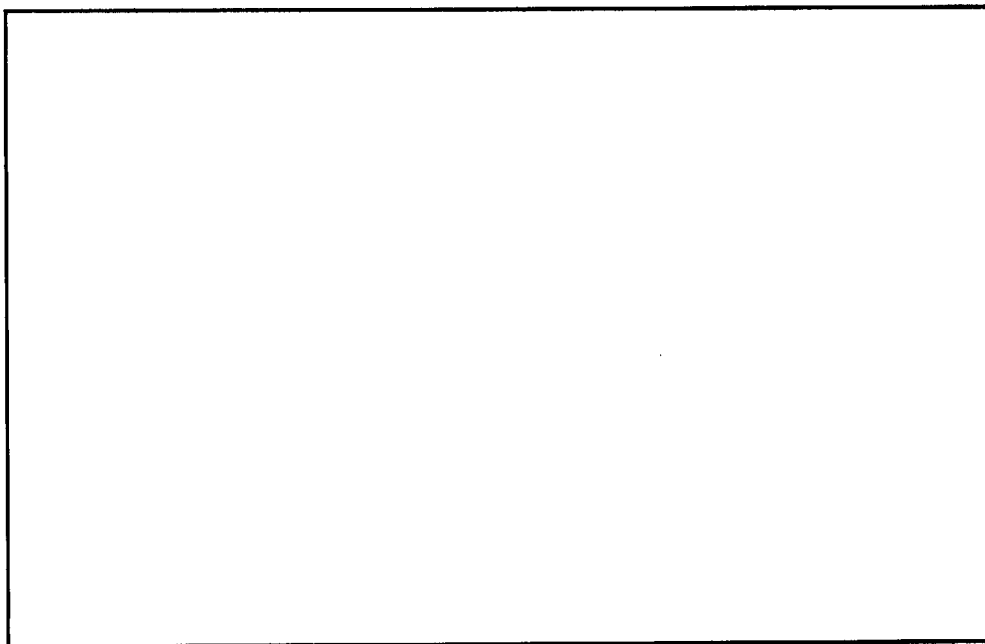
Fecha 02-09-2010

10

ANEXOS

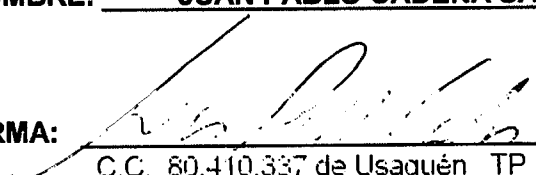
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 554.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada.**
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. **Fotocopia autenticada.**
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros: - Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de Reivindicaciones adicionales \$ 208.000 (8*\$26.000).

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA: 

C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

118857
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 69,113
FECHA : AGOSTO 20 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109361- -00000-0000

Fecha: 2010-09-03 17:15:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCH
Tra. 11 PATENTEIYII Lve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 81

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGAND & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	382752204	19/08/2010	44,791,200.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAM
		TOTAL :	\$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

113057

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 200176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 64,412

FECHA : AGOSTO 3 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109361- -00000-0000

Fecha: 2010-09-03 17:15:38 Dep. 2020 DIR. NULVASOR
Tra. 11 PATENTE IYII Lve: 378 PASUNACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 81

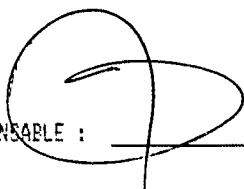
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80662503	04/08/2010	48,625,800.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	52,000.00
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	52,000.00
		TOTAL :	\$ 52,000.00

SON: CINCUENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

113857

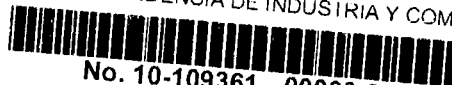
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176024-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 69,092

FECHA : AGOSTO 20 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109361- -00000-0000

Fecha: 2010-09-03 17:15:38

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 81

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
PREPAGO A CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754327	382752204	19/08/2010	44,791,200.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	130,000.00
		TOTAL :	\$ 130,000.00

SON: CIENTO TREINTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

113857 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109361-00000-0000

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 60,546

FECHA : JULIO 26 DE 2010

Fecha: 2010-09-03 17:15:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 81

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80662492	26/07/2010	34,117,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

- (51) International Patent Classification:
A61K 8/11 (2006.01) A61Q 11/00 (2006.01)
A61K 8/20 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/033296

(22) International Filing Date:
6 February 2009 (06.02.2009)

(25) Filing Language:
English

(26) Publication Language:
English

(30) Priority Data:
61/027,427 3 February 2008 (08.02.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): COLGATE-PALMOLIVE COMPANY [US/US]; 300 Park Avenue, New York, NY 10022 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ROBINSON, Richard [US/US]; 51 Ketchum Road, Belle Mead, NJ 08502 (US). CUMMINS, Diane [GE/US]; 501 Einghampton Lane, Livingston, NJ 07039 (US). SULLIVAN, Richard [US/US]; 29 Brittany Court, Atlantic Highlands, NJ 07716 (US). ELLWOOD, Roger [GE/GE]; Llys Fynydd, Penre, Clidain, Flintshire CH7 5PE (GE).

(74) Agent: TRAUT, Donald, L.; Colgate-Palmolive Company, Patent Department, 909 River Road, Piscataway, NJ 08855 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BF, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, QA, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): APIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, EG, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GE, GR, HE, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, QA, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
 - with international search report (Art. 21(3))
 - before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))
- (88) Date of publication of the international search report:
5 November 2009

(54) Title: ORAL CARE PRODUCT AND METHODS OF USE AND MANUFACTURE THEREOF

(57) Abstract: This invention relates to methods of treating oral enamel lesions comprising applying an effective amount of a basic amino acid in free or salt form, together with fluoride to a patient in need thereof.

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
13 de Agosto de 2009 (13.08.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2009/100269 A3

- (51) **Clasificación Internacional de Patentes:**
A61K 8/44 (2006.01) A61Q 11/00 (2006.01)
A61K 8/20 (2006.01)
- (21) **Numero de Solicitud Internacional:**
PCT/US2009/033296
- (22) **Fecha de Presentación Internacional:**
06 de febrero de 2009 (06.02.2009)
- (25) **Lenguaje de entrega:** Inglés
- (26) **Lenguaje de Publicación:** Inglés
- (30) **Datos de la Prioridad:**
61/027,427 06 de febrero de 2008 (08.02.2008) EU
- (71) **Solicitante (para todos los Estados designados menos los Estados Unidos):** **COLGATE-PALMOLIVE COMPANY** [EU/EU]; 300 Park Avenue, New York, New York 10022 (EU).

- (81) **Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección nacional disponible):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, EA, BB, BG, BF, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LF, LG, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SH, SI, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) **Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección regional disponible):** ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (72) **Inventores; e**
- (75) **Inventores/Solicitantes (solo para los Estados Unidos):** **ROBINSON, Richard** [EU/EU]; 51 Ketchum Road, Belle Mead, NJ 08502 (EU). **CUMMINS, Diane** [GB/EU]; 501 Binghampton Lane, Livingston, NJ 07039 (EU). **SULLIVAN, Richard** [EU/EU]; 26 Brittany Court, Atlantic Highlands, NJ 07716 (EU). **ELLWOOD, Roger** [GB/GB]; Llysfnynydd, Pentre, Glidain, Flintshire CH7 5PE (GB).

Publicado:

- con el informe internacional de búsqueda (Art. 21(3))
— antes del vencimiento de la fecha límite para modificar las reivindicaciones y ser publicado nuevamente en el evento de que se reciban las modificaciones (Regla 48.2(h)).

- (74) **Agente:** **TRAUT, Donald, L.**; Colgate-Palmolive Company, 909 River Road P.O. Box 1343, Piscataway, NJ 08854 (EU).

- (84) **Fecha de publicación del informe de búsqueda internacional:**

05 de noviembre de 2009

(54) **Título:** PRODUCTO PARA EL CUIDADO BUCAL Y MÉTODOS DE USO Y PREPARACIÓN DE LOS MISMOS.

(57) **Resumen:** Esta invención se refiere a métodos de tratamiento de lesiones tempranas del esmalte que comprenden aplicar una cantidad efectiva de un amino ácido básico en forma libre o de sal, junto con flúor a un paciente.

**PRODUCTO PARA EL CUIDADO BUCAL Y MÉTODOS DE USO Y
PREPARACIÓN DE LOS MISMOS**

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Estadounidense Número de Serie 61/027427 presentada el 8 de Febrero de 2008, cuyos contenidos se incorporan a la presente como referencia.

Campo de la invención

[0002] La presente invención se refiere a métodos de cuidado bucal mediante el uso de composiciones que comprenden un aminoácido básico en forma libre o de sal junto con una fuente de flúor, y a métodos de uso y preparación de estas composiciones.

Antecedentes de la invención

[0003] La arginina y otros aminoácidos básicos han sido propuestos para uso en el cuidado bucal y se cree que ejercen beneficios significativos en el combate contra la formación de caries y sensibilidad dental. La combinación de estos aminoácidos básicos con minerales que ejercen beneficios en el cuidado bucal, por ejemplo, flúor y calcio, con el fin de obtener un producto para el cuidado bucal con una estabilidad aceptable a largo plazo, constituye un reto. En particular, el aminoácido básico puede elevar el pH y facilitar la disociación de los iones de calcio que reaccionan con los iones de flúor para formar un precipitado insoluble. Por otra parte, el pH más alto puede causar irritación. A pH neutro o ácido, sin embargo, un sistema que utiliza bicarbonato de arginina (que la técnica considera preferido) puede liberar dióxido de carbono, lo cual puede generar el hinchamiento y la explosión de los envases. Por otra parte, podría esperarse que al disminuir el pH a condiciones neutras o ácidas se reduzca la eficacia de la formulación considerando que la arginina puede formar un complejo de arginina-calcio

insoluble con una menor afinidad por la superficie de los dientes. Por otra parte, la disminución del pH reduciría los efectos que la formulación pudiese ejercer sobre la estabilización del ácido láctico cariogénico en la cavidad bucal. En parte a causa de los problemas no resueltos de estas formulaciones y en parte en razón de que la arginina en general ha sido vista en el arte como una alternativa potencial al flúor en lugar de como un co-activo, ha sido escasa la motivación tendiente a preparar productos para el cuidado bucal que comprendan arginina y flúor. Las pastas dentales a base de arginina comercializadas en el mercado, como DenClude® y ProClude® con CaviStat®, por ejemplo, contienen bicarbonato de arginina y carbonato de calcio, pero no así flúor ni agentes microbianos.

[0004] La Fluorescencia Inducida por Luz Cuantitativa es una fluorescencia de luz visible que puede detectar lesiones tempranas al esmalte y monitorear longitudinalmente su avance o regresión. Los dientes normales se ven verdes al ser iluminados con luz azul; el esmalte desmineralizado bloquea esta fluorescencia y en el área de la desmineralización puede observarse como una mancha oscura en el diente, con lo cual su tamaño puede ser cuantificado y su progreso monitoreado. Las áreas que han perdido mineral tienen una menor fluorescencia y aparecen más oscuras respecto de una segunda superficie dental. Se usa un software para cuantificar la fluorescencia a partir de un punto blanco o el área/volumen asociado con la lesión. En general, los sujetos con lesiones de punto blanco son reclutados como panelistas. Las mediciones se realizan en vivo con dientes reales. El área/volumen de la lesión se mide al inicio de la prueba clínica. La reducción (mejora) en el área/volumen de la lesión se mide al final de los 6 meses de uso del producto. Los datos a menudo son reportados como porcentaje de mejora versus la información de base.

[0005] El Monitoreo de Caries Eléctrico es una técnica utilizada para medir el contenido mineral del diente en base a la resistencia eléctrica. La medición de conductancia

eléctrica explota el hecho que las áreas de porosidad llenas de fluido creadas por la desmineralización y erosión del esmalte y dentina conducen mejor la electricidad que las áreas sanas. A medida que un diente pierde mineral, se vuelve menos resistivo a la corriente eléctrica debido a la mayor porosidad. Un aumento en la conductancia de los dientes del paciente en consecuencia puede indicar desmineralización. En general, se realizan estudios de las superficies radiculares con una lesión existente. Las mediciones se practica en vivo con dientes reales. Se observan los cambios en la resistencia eléctrica antes y después de tratamientos de 6 meses. Además, se realiza una clasificación clásica de caries en las superficies radiculares usando una sonda táctil. La dureza se clasifica en una escala de tres puntos: duro, coriáceo, o blando. En este tipo de estudio, en general los resultados son reportados como resistencia eléctrica (cuanto mayor es el número mejor) para las mediciones ECM y una mejora en la dureza de la lesión en base a la clasificación de la sonda táctil.

Breve resumen de la invención

[0006] Sorprendentemente se ha descubierto que un aminoácido básico como la arginina en combinación con flúor provee beneficios inesperados en la reducción, reparación o inhibición de lesiones tempranas del esmalte, por ejemplo, las detectadas por fluorescencia inducida por luz cuantitativa (QLF) o monitoreo de caries electrónico (ECM).

[0007] Las composiciones de la invención resultan así de utilidad en un método tendiente a reducir lesiones tempranas del esmalte (medidas por QLF o ECM) respecto de una composición que carece de cantidades efectivas de flúor y/o arginina.

[0008] Sin pretender limitarnos a teoría específica alguna, se considera que un factor significativo en el efecto beneficioso de la arginina radica en que la arginina y otros

aminoácidos básicos pueden ser metabolizados por ciertos tipos de bacterias, por ejemplo, *S. sanguis* que no son cariogénicas y que compiten con bacterias cariogénicas como *S. mutans*, para posicionarse en los dientes y en la cavidad bucal. Las bacterias arginolíticas pueden usar arginina y otros aminoácidos básicos para producir amoníaco, con lo cual elevan el pH de su entorno, mientras que las bacterias cariogénicas metabolizan azúcar para producir ácido láctico, el cual tiende a disminuir el pH de la placa y a desmineralizar los dientes, y en última instancia a la formación de caries. Se cree que el uso regular de una composición de la invención, con el tiempo, provocará un aumento relativo de las bacterias arginolíticas y una disminución significativa de las bacterias cariogénicas, lo cual aumenta el pH de la placa, inmunizando efectivamente a los dientes contra las bacterias cariogénicas y sus efectos perjudiciales. Se cree que este efecto de aumento del PH puede ser mecanísticamente separado y complementario del efecto del flúor en la estimulación de la remineralización y endurecimiento del esmalte dental.

[0009] Independientemente del mecanismo preciso, sin embargo, sorprendentemente se ha descubierto que la combinación de flúor y un aminoácido básico, por ejemplo, arginina, en un producto para el cuidado bucal produce beneficios inesperados mayores y cualitativamente distintos de aquellos que pueden observarse con el uso de composiciones que comprenden cantidades efectivas de cualquiera de los compuestos separados, en la estimulación de la remineralización y la reparación de lesiones tempranas del esmalte antes de iniciarse el proceso de formación de caries en la dentina, mejorándose de este modo la salud dental. Por otra parte, se ha descubierto que esta acción puede ser adicionalmente mejorada a través de la adición de un abrasivo de partículas pequeñas, que puede ayudar a llenar las microfisuras en el esmalte y los microtúbulos en la dentina.

[0010] La invención así comprende un método de tratamiento o

reducción de las caries tempranas del esmalte que comprende aplicar una cantidad efectiva de una composición bucal que comprende un aminoácido básico, por ejemplo, arginina, en forma libre o de sal, y una cantidad efectiva de flúor, a la cavidad bucal de un sujeto que lo necesite.

[0011] En una realización, las caries tempranas en el esmalte son detectadas por fluorescencia inducida por luz cuantitativa (QLF) o monitoreo de caries eléctrico (ECM).

[0012] En otra realización, la invención provee un método tendiente a mejorar el valor de QLF o ECM, por ejemplo, por correlación a lesiones tempranas del esmalte, que comprende aplicar una cantidad efectiva de un aminoácido básico, por ejemplo, arginina, en forma libre o de sal, y una cantidad efectiva de flúor, en la cavidad bucal de un sujeto que lo necesite.

[0013] En otra realización, la invención provee un método de protección contra las caries que comprende medir el valor QLF o ECM para un paciente, y mejorar el valor QLF o ECM para este paciente en mayor medida que lo que podría alcanzarse con el uso de flúor sin arginina o con el uso de arginina sin flúor.

[0014] En otra realización, la invención provee un método de reducción del tamaño de lesiones tempranas del esmalte existentes, por ejemplo, medidas a través del valor QLF o ECM, que comprende aplicar una cantidad efectiva de un aminoácido básico, por ejemplo, arginina, en forma libre o de sal, y una cantidad efectiva de flúor, en la cavidad bucal de un sujeto que lo necesite.

[0015] En otra realización, la invención provee un método de mejoramiento de la salud sistémica, por ejemplo, la salud cardiovascular, a través de la aplicación regular, por ejemplo diaria, de un producto para el cuidado bucal que comprende aplicar una cantidad efectiva de un aminoácido básico, por ejemplo, arginina, en forma libre o de sal, y una cantidad efectiva de flúor, a la cavidad bucal de un sujeto.

Descripción detallada de la invención

[0016] El aminoácido básico y el flúor pueden ser administrados en forma separada, secuencial o simultánea. En una realización, son administrados como parte de una composición simple (composición 1.0) que comprende una cantidad efectiva de un aminoácido básico, por ejemplo, arginina, en forma libre o de sal, y una cantidad efectiva de flúor, en la cavidad bucal de un sujeto que lo necesite, por ejemplo, cualquiera de las siguientes composiciones:

- 1.0.1. Composición 1.0 en la cual el aminoácido básico es arginina, lisina, citrulina, ornitina, creatina, histidina, ácido diaminobutanoico, ácido diaminopropiónico, sales de los mismos y/o combinaciones de los mismos.
- 1.0.2. Composición 1.0 o 1.0.1 en la cual el aminoácido básico tiene la configuración L.
- 1.0.3. Cualquiera de las composiciones precedentes en forma de una sal de un di- o tripéptido que comprende el aminoácido básico.
- 1.0.4. Cualquiera de las composiciones precedentes en la cual el aminoácido básico es arginina.
- 1.0.5. Cualquiera de las composiciones precedentes en la cual el aminoácido básico es L-arginina.
- 1.0.6. Cualquiera de las composiciones precedentes en la cual el aminoácido básico se encuentra parcial o totalmente en forma de sal.
- 1.0.7. Composición 1.0.6 en la cual el aminoácido básico es fosfato de arginina.
- 1.0.8. Composición 1.0.6 en la cual el aminoácido básico está en forma de clorhidrato de arginina.
- 1.0.9. Composición 1.0.6 en la cual el aminoácido básico es sulfato de arginina.
- 1.0.10. Composición 1.0.6 en la cual el aminoácido básico es

bicarbonato de arginina.

- 1.0.11. Cualquiera de las composiciones precedentes en la cual una sal del aminoácido básico se forma in situ en la formulación mediante la neutralización del aminoácido básico con un ácido o una sal de un ácido.
- 1.0.12. Cualquiera de las composiciones precedentes en la cual la sal del aminoácido básico se forma por neutralización del aminoácido básico para formar una premezcla antes de la combinación con la sal de flúor.
- 1.0.13. Cualquiera de las composiciones precedentes en la cual el aminoácido básico está presente en una cantidad que corresponde a aproximadamente entre 0.1 y 20%, por ejemplo, aproximadamente entre 1 % en peso y 10 % en peso del peso de la composición total, calculándose el peso del aminoácido básico como forma base libre.
- 1.0.14. Composición 1.0.11 en la cual el aminoácido básico está presente en una cantidad de aproximadamente 7.5 % en peso del peso de la composición total.
- 1.0.15. Composición 1.0.11 en la cual el aminoácido básico está presente en una cantidad de aproximadamente 5 % en peso del peso de la composición total.
- 1.0.16. Composición 1.0.11 en la cual el aminoácido básico está presente en una cantidad de aproximadamente 3.75 % en peso del peso de la composición total.
- 1.0.17. Composición 1.0.11 en la cual el aminoácido básico está presente en una cantidad de aproximadamente 1.5 % en peso del peso de la composición total.
- 1.0.18. Cualquiera de las composiciones precedentes en la cual la sal de flúor es fluoruro estañoso, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato de sodio, fluoro silicato de sodio, fluoro silicato de amonio, fluoramina (por ejemplo, N'-octadeciltrimetilendiamina-N,N,N'- tris(2-etanol)-dihidrofluoruro), fluoruro de amonio, fluoruro de titanio, hexafluorosulfato, y

combinaciones de los mismos.

- 1.0.19. Cualquiera de las composiciones precedentes en la cual la sal de flúor es un fluorofosfato.
- 1.0.20. Cualquiera de las composiciones precedentes en la cual la sal de flúor es monofluorofosfato de sodio.
- 1.0.21. Cualquiera de las composiciones precedentes en la cual la sal de flúor es fluoruro de sodio.
- 1.0.22. Cualquiera de las composiciones precedentes en la cual la sal de flúor está presente en una cantidad de aproximadamente entre 0.01 % en peso y 2 % en peso del peso de la composición total.
- 1.0.23. Cualquiera de las composiciones precedentes en la cual la sal de flúor provee ion de flúor en una cantidad de aproximadamente entre 0.1 y 0.2 % en peso del peso de la composición total.
- 1.0.24. Cualquiera de las composiciones precedentes en la cual la sal soluble de flúor provee ion de flúor en una cantidad de aproximadamente entre 50 y 10,000 ppm.
- 1.0.25. Cualquiera de las composiciones precedentes la cual es un enjuague bucal que posee aproximadamente ente 100 y 250 ppm de ion de flúor disponible.
- 1.0.26. Cualquiera de las composiciones precedentes la cual es un dentífrico que posee aproximadamente entre 750 y 2000 ppm de ion de flúor disponible.
- 1.0.27. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende aproximadamente entre 750 y 2000 ppm de ion de flúor.
- 1.0.28. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende aproximadamente entre 1000 y 1500 ppm de ion de flúor.
- 1.0.29. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende aproximadamente 1450 ppm de ion de flúor.
- 1.0.30. Cualquiera de las composiciones precedentes en la

cual el pH oscila aproximadamente entre 6 y 9, por ejemplo, aproximadamente entre 6...5 y 7.4 o aproximadamente entre 7.5 y 9.

- 1.0.31. Cualquiera de las composiciones precedentes en la cual el pH oscila aproximadamente entre 6.5 y 7.4.
- 1.0.32. Cualquiera de las composiciones precedentes en la cual el pH oscila aproximadamente entre 6.8 y 7.2.
- 1.0.33. Cualquiera de las composiciones precedentes en la cual el pH es aproximadamente neutro.
- 1.0.34. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además un abrasivo o particulado.
- 1.0.35. La composición precedente en la cual el abrasivo o particulado es seleccionado entre bicarbonato de sodio, fosfato de calcio (por ejemplo, fosfato dicálcico dihidrato), sulfato de calcio, carbonato de calcio precipitado, sílice (por ejemplo, sílice hidratado), óxido de hierro, óxido de aluminio, perlita, partículas plásticas, por ejemplo, polietileno, y combinaciones de los mismos.
- 1.0.36. La composición precedente en la cual el abrasivo o particulado es seleccionado entre un fosfato de calcio (por ejemplo, fosfato dicálcico dihidrato), sulfato de calcio, carbonato de calcio precipitado, sílice (por ejemplo, sílice hidratado), y combinaciones de los mismos.
- 1.0.37. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende un abrasivo en una cantidad de aproximadamente entre 15 % en peso y 70 % en peso del peso de la composición total.
- 1.0.38. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende una fracción de abrasivo de partículas pequeñas de por lo menos aproximadamente 5% con un d50 de <5 micrómetros.
- 1.0.39. Cualquiera de las composiciones precedentes con un RDA inferior a aproximadamente 150, por ejemplo, de

aproximadamente entre 40 y 140.

1.0.40. Cualquiera de las composiciones precedentes en la cual el surfactante aniónico es seleccionado entre

- a. sales solubles en agua de monosulfatos de monoglicéridos de ácidos grasos superiores (por ejemplo, la sal de sodio del monoglicérido monosulfatado de ácidos grasos de aceite de coco hidrogenado como N-metil N-cocoil taurato de sodio, monoglicérido de coco sulfato de sodio),
- b. alquil sulfatos superiores, por ejemplo, lauril sulfato de sodio,
- c. alquil éter sulfatos superiores, por ejemplo, de la fórmula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$, en la cual m es 6-16, por ejemplo, 10, n es 1-6, por ejemplo, 2, 3 o 4, y X es Na o K (por ejemplo laureth-2 sulfato de sodio $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na})$),
- d. alquil aril sulfonatos superiores (como dodecil bencen sulfonato de sodio (lauril bencen sulfonato de sodio)),
- e. alquil sulfoacetatos superiores (como lauril sulfoacetato de sodio (dodecil sulfoacetato de sodio), ésteres de ácidos grasos superiores de 1,2 dihidroxi propano sulfonato, sulfocolaurato (N-2-etil laurato potasio sulfoacetamida) y lauril sarcosinato de sodio),
- f. y mezclas de los mismos.

La expresión "alquilo superior" significa, por ejemplo, alquilo C_{6-30} . En realizaciones particulares, el surfactante aniónico es seleccionado entre lauril sulfato de sodio y lauril éter sulfato de sodio.

1.0.41. Cualquiera de las composiciones precedentes en la cual el surfactante aniónico es seleccionado entre lauril sulfato de sodio, lauril éter sulfato de sodio, y mezclas de los mismos.

- 1.0.42. Cualquiera de las composiciones precedentes en la cual el surfactante aniónico está presente en una cantidad de aproximadamente entre 0.3% y 4.5% en peso.
- 1.0.43. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además surfactantes seleccionados entre surfactantes catiónicos, suiteriónicos y noiónicos, y mezclas de los mismos.
- 1.0.44. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además al menos un humectante.
- 1.0.45. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además por lo menos un humectante seleccionado entre glicerina, sorbitol, xilitol y combinaciones de los mismos.
- 1.0.46. Cualquiera de las composiciones adicionales precedentes que comprende xilitol.
- 1.0.47. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además por lo menos un polímero.
- 1.0.48. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además por lo menos un polímero seleccionado entre polietilen glicoles, copolímeros de éter polivinilmetílicos y ácido maleico, polisacáridos (por ejemplo, derivados de celulosa, por ejemplo carboximetil celulosa, o gomas de polisacáridos, por ejemplo goma de xantano o goma de carrageenano, y combinaciones de los mismos.
- 1.0.49. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende tiras o fragmentos de goma.
- 1.0.50. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además saborizantes, perfumes y/o colorantes.
- 1.0.51. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además agua.
- 1.0.52. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además un agente antibacteriano seleccionado entre éter difenílico halogenado (por ejemplo triclosan),

extractos de hierbas y aceites esenciales (por ejemplo, extracto de romero, extracto de té, extracto de, timol, mentol, eucaliptol, geraniol, carvacrol, citral, hinokitol, catecol, metil salicilato, epigalocatequina galato, epigalocatequina, ácido gálico, extracto de miswak, extracto de bañón marino), antisépticos de bisguanida (por ejemplo, clorhexidina, alexidina u octenidina), compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de benzalconio, cloruro de tetradecilpiridinio (TPC), N-tetradecil-4-etilpiridinio cloruro (TDEPC)), antisépticos fenólicos, hexetidina, octenidina, sanguinarina, povidona yodada, delmopinol, salifluor, iones metálicos (por ejemplo, sales de zinc, por ejemplo, citrato de zinc, sales estañosas, sales de cobre, sales de hierro), sanguinarina, propolis y agentes oxigenantes (por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxiborato de sodio estabilizado o peroxicarbonato), ácido ftálico y sus sales, ácido monopertálico y sus sales y ésteres, ascorbil estearato, oleoil sarcosina, alquil sulfato, dioctil sulfosuccinato, salicilanilida, domifen bromuro, delmopinol, octapinol y otros derivados de piperidino, preparaciones de nicina, sales de clorita; y mezclas de cualquiera de los precedentes.

- 1.0.53. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además un compuesto antiinflamatorio, por ejemplo, un inhibidor de por lo menos un factor proinflamatorio del huésped seleccionado entre metaloproteinasas de matriz (MMP's), ciclooxigenasas (COX), PGE₂, interleuquina 1 (IL-1), enzima de conversión IL-1 β (ICE), factor de crecimiento de transformación β 1 (TGF- β 1), sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS), hialuronidasa, catepsinas, factor nuclear kappa B (NF- κ B), y Quinasa Asociada a Receptor IL-1 (IRAK), por ejemplo, seleccionado entre aspirina, ketorolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, aspirina,

ketoprofeno, piroxicam, ácido meclofenámico, ácido nordihidroguaiarético, y mezclas de los mismos.

- 1.0.54. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además un antioxidante, por ejemplo, seleccionado del grupo integrado por Co-enzima Q10, PQQ, Vitamina C, Vitamina E, Vitamina A, anetol-ditiona, y mezclas de los mismos.
- 1.0.55. Cualquiera de las composiciones precedentes en la cual el anti-microbiano es poco soluble.
- 1.0.56. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además triclosan.
- 1.0.57. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además triclosan y xilitol.
- 1.0.58. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además triclosan, xilitol, y carbonato de calcio precipitado.
- 1.0.59. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además un agente antibacteriano en una cantidad de aproximadamente entre 0.01 y 5 % en peso del peso de la composición total.
- 1.0.60. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además triclosan en una cantidad de 0.01 a 1 por ciento en peso del peso de la composición total.
- 1.0.61. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además triclosan en una cantidad de aproximadamente 0.3% del peso de la composición total.
- 1.0.62. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además un agente blanqueador.
- 1.0.63. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además un agente blanqueador seleccionado entre a blanqueador activo seleccionado del grupo integrado por peróxidos, cloritos metálicos, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos, hipocloritos, y combinaciones de los mismos
- 1.0.64. Cualquiera de las composiciones precedentes que

72

comprende además peróxido de hidrógeno o una fuente de peróxido de hidrógeno, por ejemplo, peróxido de úrea o una sal o complejo de peróxido (por ejemplo, sales de peroxifosfato, peroxicarbonato, perborato, peroxisilicato, o persulfato; por ejemplo peroxifosfato de calcio, perborato de sodio, peroxi carbonato de sodio, peroxifosfato de sodio, y persulfato de potasio).

1.0.65. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además un agente que interfiere o impide la fijación bacteriana, por ejemplo, solbrol o quitosán.

1.0.66. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además una fuente de calcio y fosfato seleccionado entre (i) complejos de calcio-vidrio, por ejemplo, fosfosilicatos de calcio sodio, y (ii) complejos de calcio-proteína, por ejemplo, fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio amorfo.

1.0.67. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además una sal de calcio soluble, por ejemplo, seleccionada entre sulfato de calcio, cloruro de calcio, nitrato de calcio, acetato de calcio, lactato de calcio, y combinaciones de las mismas.

1.0.68. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además una sal de potasio fisiológicamente aceptable, por ejemplo, nitrato de potasio o cloruro de potasio, en una cantidad efectiva para reducir la sensibilidad dental.

1.0.69. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además aproximadamente entre 0.1% y 7.5% de una sal de potasio fisiológicamente aceptable, por ejemplo, nitrato de potasio y/o cloruro de potasio.

1.0.70. Cualquiera de las composiciones precedentes la cual es una pasta dental que comprende una sal de arginina, por ejemplo, clorhidrato de arginina, fosfato de arginina o bicarbonato de arginina; triclosan; un surfactante aniónico, por ejemplo, lauril sulfato de sodio; y una sal



de flúor soluble, por ejemplo, monofluorofosfato de sodio o fluoruro de sodio.

1.0.71. Cualquiera de las composiciones precedentes efectiva al aplicarla a la cavidad bucal, por ejemplo, por cepillado, para (i) reducir o inhibir la formación de caries dentales, (ii) reducir, reparar o inhibir lesiones pre-cariosas del esmalte, por ejemplo, las detectadas por fluorescencia inducida por luz cuantitativa (QLF) o medición de caries eléctrica (ECM), (iii) reducir o inhibir la desmineralización y estimular la remineralización de los dientes, (iv) reducir la hipersensibilidad de los dientes, (v) reducir o inhibir la gingivitis, (vi) estimular la promoción de llagas o cortes en la boca, (vii) reducir los niveles de bacterias productoras de ácidos, (viii) incrementar los niveles relativos de bacterias arginolíticas, (ix) inhibir la formación de biopelículas microbianas en la cavidad bucal, (x) elevar y/o mantener el pH de la placa a niveles de por lo menos 5.5 luego de la estimulación con azúcar, (xi) reducir la acumulación de placa, (xii) tratar, aliviar o reducir la sequedad de boca, (xiii) limpiar los dientes y la cavidad bucal (xiv) reducir la erosión, (xv) blanquear los dientes, (xvi) inmunizar los dientes contra las bacterias cariogénicas; y/o (xvii) promover la salud sistémica, incluyendo la salud cardiovascular, por ejemplo, reduciendo el potencial de infecciones sistémicas a través de los tejidos bucales.

1.0.72. Una composición obtenida o que puede obtenerse combinando los ingredientes mencionados en cualquiera de las composiciones precedentes.

1.0.73. Cualquiera de las composiciones precedentes en una forma seleccionada entre enjuague bucal, pasta dental, gel dental, polvo dental, gel no abrasivo, mousse, espuma, spray bucal, jarabe, tableta oral, implemento dental, y producto para el cuidado de mascotas.

1.0.74. Cualquiera de las composiciones precedentes la cual

es una pasta dental.

- 1.0.75. Cualquiera de las composiciones precedentes la cual es una pasta dental que opcionalmente comprende además uno o más de los siguientes ingredientes: agua, abrasivos, surfactantes, agentes espumantes, vitaminas, polímeros, enzimas, humectantes, espesantes, agentes anti microbianos, conservantes, saborizantes, colorantes y/o combinaciones de los mismos.
- 1.0.76. Cualquiera de las composiciones precedentes 1.0 - 1.0.73 la cual es un enjuague bucal.
- 1.0.77. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además un refrescante del aliento, fragancia o saborizante.
- 1.0.78. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además un agente anti-cálculos.
- 1.0.79. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además un agente anti cálculos que es un polifosfato, por ejemplo, pirofosfato, tripolifosfato, o hexametafosfato, por ejemplo, en forma de sal de sodio.
- 1.0.80. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además una cantidad efectiva de una sal de un aminoácido básico; una cantidad efectiva de una sal de flúor soluble; un surfactante aniónico, por ejemplo, lauril sulfato de sodio; un polímero aniónico, por ejemplo, un copolímero de metil vinil éter y anhídrido maleico; y un agente antibacteriano, por ejemplo, triclosan.
- 1.0.81. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además una cantidad efectiva de una sal de un aminoácido básico; un agente antibacteriano, por ejemplo, triclosan; una cantidad efectiva de una sal de flúor soluble; y un abrasivo de partículas pequeñas, de modo que la composición tenga un RDA de < 160 , por ejemplo, de aproximadamente entre 40 y 140, por ejemplo, que comprende al menos aproximadamente 5% , por ejemplo, al menos

25

aproximadamente 20% de un abrasivo que posee un $d_{50} < 5$ micrómetros, por ejemplo, sílice con un d_{50} de aproximadamente entre 3 y 4 micrómetros.

La presente invención además provee (i) una preparación combinada que comprende un aminoácido básico, en forma libre o de sal, y un fluoruro, que se administra en forma simultánea, secuencial o separada en la cavidad bucal de un sujeto para tratar, reducir o inhibir lesiones tempranas en el esmalte; y (ii) una preparación combinada que comprende un aminoácido básico, en forma libre o de sal, y un fluoruro, que se administra en forma simultánea, secuencial o separada en la cavidad bucal de un sujeto para mejorar el valor QLF o ECM con relación a lesiones tempranas del esmalte. Esta preparación combinada es por ejemplo una composición de las descriptas anteriormente.

1.0.82. Una preparación combinada que comprende un aminoácido básico, en forma libre o de sal, y un fluoruro, que se administra en forma simultánea, secuencial o separada en la cavidad bucal de un sujeto para tratar, reducir o inhibir lesiones tempranas en el esmalte.

1.0.83. Una preparación combinada de acuerdo a cualquiera de las realizaciones precedentes en la cual el aminoácido básico está presente en una cantidad que oscila aproximadamente entre 0.1 y 20% en peso del peso de la preparación combinada total.

1.0.84. Una preparación combinada de acuerdo a cualquiera de las realizaciones precedentes en la cual el aminoácido básico está presente en una cantidad que oscila aproximadamente entre 1 y 10% en peso del peso de la preparación combinada total.

1.0.85. Una preparación combinada de acuerdo a cualquiera de las realizaciones precedentes en la cual el aminoácido básico comprende arginina.

1.0.86. Una preparación combinada de acuerdo a cualquiera de las realizaciones precedentes en la cual la arginina

26

está presente como una sal de un oxiácido inorgánico.

- 1.0.87. Una preparación combinada de acuerdo a la realización precedente en la cual el oxiácido inorgánico es ácido fosfórico.
- 1.0.88. Una preparación combinada de acuerdo a cualquiera de las realizaciones precedentes en la cual el flúor está presente como una sal soluble de flúor en una cantidad que oscila aproximadamente entre 0.01 y 2% en peso del peso de la preparación combinada total.
- 1.0.89. Una preparación combinada de acuerdo a cualquiera de las realizaciones precedentes en la cual el flúor provee una fuente de iones de flúor en una cantidad como para proveer 50 a 25,000 ppm en peso de iones de flúor del peso de la preparación combinada total.
- 1.0.90. Una preparación combinada de acuerdo a cualquiera de las realizaciones precedentes en la cual la sal soluble de flúor o fuente de iones de flúor es seleccionada entre fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio, y mezclas de los mismos.
- 1.0.91. Una preparación combinada de acuerdo a cualquiera de las realizaciones precedentes que comprende además una sal de calcio de un ácido inorgánico, donde la sal de calcio está presente en una cantidad que oscila aproximadamente entre 10 a 60% por ciento en peso del peso de la preparación combinada total.
- 1.0.92. Una preparación combinada de acuerdo a la realización precedente en la cual la sal de calcio es una sal de un oxiácido inorgánico.
- 1.0.93. Una preparación combinada de acuerdo a la realización precedente en la cual la sal de calcio comprende fosfato de calcio.
- 1.0.94. Una preparación combinada que comprende un aminoácido básico, en forma libre o de sal, y un fluoruro, que se administra en forma simultánea, secuencial o

27

separada en la cavidad bucal de un sujeto para mejorar el valor QLF o ECM que se correlaciona con lesiones tempranas en el esmalte.

- 1.0.95. Una preparación combinada de acuerdo a cualquiera de las realizaciones precedentes en la cual el aminoácido básico está presente en una cantidad que oscila aproximadamente entre 0.1 y 20% en peso del peso de la preparación combinada total.
- 1.0.96. Una preparación combinada de acuerdo a cualquiera de las realizaciones precedentes en la cual el aminoácido básico está presente en una cantidad que oscila aproximadamente entre 1 y 10% en peso del peso de la preparación combinada total.
- 1.0.97. Una preparación combinada de acuerdo a cualquiera de las realizaciones precedentes en la cual el aminoácido básico comprende arginina.
- 1.0.98. Una preparación combinada de acuerdo a cualquiera de las realizaciones precedentes en la cual la arginina está presente como una sal de un oxiácido inorgánico.
- 1.0.99. Una preparación combinada de acuerdo a la realización precedente en la cual el oxiácido inorgánico es ácido fosfórico.
- 1.0.100. Una preparación combinada de acuerdo a cualquiera de las realizaciones precedentes en la cual el flúor está presente como una sal soluble de flúor en una cantidad que oscila aproximadamente entre 0.01 y 2% en peso del peso de la preparación combinada total.
- 1.0.101. Una preparación combinada de acuerdo a cualquiera de las realizaciones precedentes en la cual el flúor provee una fuente de iones de flúor en una cantidad como para proveer entre 50 y 25,000 ppm en peso de iones de flúor del peso de la preparación combinada total.
- 1.0.102. Una preparación combinada de acuerdo a cualquiera de las realizaciones precedentes en la cual la sal soluble

78

de flúor o fuente de iones de flúor es seleccionada entre fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio, y mezclas de los mismos.

1.0.103. Una preparación combinada de acuerdo a cualquiera de las realizaciones precedentes que comprende además una sal de calcio de un ácido inorgánico, en la cual la sal de calcio está presente en una cantidad que oscila aproximadamente entre 10 y 60% en peso del peso de la preparación combinada total.

1.0.104. Una preparación combinada de acuerdo a la realización precedente en la cual la sal de calcio es una sal de un oxiácido inorgánico.

1.0.105. Una preparación combinada de acuerdo a la realización precedente en la cual la sal de calcio comprende fosfato de calcio.

La presente invención así provee un método (Método 1) de tratamiento o reducción de caries tempranas en el esmalte que comprende aplicar una cantidad efectiva de una composición oral o preparaciones combinadas que comprenden un aminoácido básico, en forma libre o de sal, y una cantidad efectiva de flúor, a la cavidad bucal, por ejemplo en las cuales el aminoácido básico es arginina, por ejemplo, en tanto la composición o las preparaciones combinadas responden a cualquiera de los párrafos precedentes 1.0.1-105.

1.0.106. El método en el cual las caries tempranas en el esmalte son detectada por fluorescencia inducida por luz cuantitativa (QLF) o monitoreo de caries eléctrico (ECM).

1.0.107. Un método para mejorar el valor QLF o ECM, que se correlacionan con lesiones tempranas en el esmalte, que comprende aplicar una cantidad efectiva de un aminoácido básico, arginina, en forma libre o de sal, y una cantidad efectiva de flúor, a la cavidad bucal de un sujeto.

1.0.108. El método precedente en el cual el aminoácido básico es arginina.

1.0.109. Un método de protección contra las caries que

comprende medir el valor QLF o ECM para un paciente, y mejorar el valor QLF o ECM para este paciente en mayor medida que con el uso de flúor sin arginina o arginina sin flúor.

1.0.110. Un método tendiente a reducir el tamaño de lesiones tempranas en el esmalte existentes, que comprende aplicar una cantidad efectiva de un aminoácido básico, y una cantidad efectiva de flúor, a la cavidad bucal de un sujeto.

1.0.111. El método precedente en la cual el aminoácido básico es arginina.

1.0.112. Un método tendiente a mejorar la salud sistémica, a través de la aplicación regular de un producto para el cuidado bucal que comprende aplicar una cantidad efectiva de un aminoácido básico, y una cantidad efectiva de flúor, a la cavidad bucal de un sujeto.

1.0.113. El método precedente en la cual el aminoácido básico es arginina.

1.0.114. Un método de acuerdo a la descripción precedente que además resulta efectivo para:

- a. reducir o inhibir la formación de caries dentales,
- b. reducir o inhibir la desmineralización y estimular la remineralización de los dientes,
- c. reducir la hipersensibilidad de los dientes,
- d. reducir o inhibir la gingivitis,
- e. promover el curado de llagas o cortes en la boca,
- f. reducir los niveles de bacterias productoras de ácido,
- g. incrementar los niveles relativos de bacterias arginolíticas,
- h. inhibir la formación de biopelículas microbianas en la cavidad bucal,
- i. elevar y/o mantener el pH de la placa a niveles de al menos aproximadamente pH 5.5 luego de una

estimulación con azúcar.

- j. reducir la acumulación de placa,
- k. tratar, aliviar o reducir la sequedad de boca,
- l. blanquear los dientes,
- m. mejorar la salud sistémica, incluyendo la salud cardiovascular,
- n. reducir la erosión de los dientes,
- o. inmunizar o proteger los dientes contra las bacterias cariogénicas, y/o
- p. limpiar los dientes y la cavidad bucal.

La invención además provee el uso de un aminoácido básico en la preparación de una composición o preparación combinada a ser utilizada en un método como el descrito, por ejemplo, (i) el uso de un aminoácido básico, en forma libre o de sal, y un fluoruro, para la preparación de una preparación combinada que se administra en forma simultánea, secuencial o separada en la cavidad bucal de un sujeto para tratar, reducir o inhibir lesiones tempranas en el esmalte; (ii) el uso de un aminoácido básico, en forma libre o de sal, y un fluoruro, para la preparación de una preparación combinada que se administra en forma simultánea, secuencial o separada en la cavidad bucal de un sujeto con el fin de reducir el tamaño de lesiones tempranas en el esmalte; y (iii) el uso de un aminoácido básico, en forma libre o de sal, y un fluoruro, para la preparación de una preparación combinada que se administra en forma simultánea, secuencial o separada en la cavidad bucal de un sujeto con el fin de mejorar la salud sistémica, por ejemplo.

1.0.115. El uso de un aminoácido básico, en forma libre o de sal, y un fluoruro, para la preparación de una composición o preparación combinada que se administra en forma simultánea, secuencial o separada en la cavidad bucal de un sujeto para tratar, reducir o inhibir lesiones tempranas en el esmalte, donde las lesiones tempranas en

4

el esmalte son detectadas por fluorescencia inducida por luz cuantitativa (QLF) o monitoreo de caries eléctrico (ECM).

1.0.116. El uso de un aminoácido básico, en forma libre o de sal, y un fluoruro, para la preparación de una composición o preparación combinada que se administra en forma simultánea, secuencial o separada en la cavidad bucal de un sujeto con el fin de mejorar el valor QLF o ECM, que se correlaciona con lesiones tempranas en el esmalte.

1.0.117. El uso de la reivindicación 40 en el cual el aminoácido básico es arginina.

1.0.118. El uso de un aminoácido básico, en forma libre o de sal, y un fluoruro, para la preparación de una composición o preparación combinada que se administra en forma simultánea, secuencial o separada en la cavidad bucal de un sujeto para protegerlo contra las caries a través de la medición del valor QLF o ECM en el paciente, y con el fin de mejorar el valor QLF o ECM para este paciente en mayor medida que con el uso de flúor sin arginina o arginina sin flúor.

1.0.119. Los usos precedentes en los cuales el aminoácido básico comprende arginina y está presente en una cantidad que oscila aproximadamente entre 0.1 y 20% en peso del peso de la preparación combinada total.

1.0.120. Los usos precedentes en los cuales el flúor está presente como una sal soluble de flúor en una cantidad que oscila aproximadamente entre 0.01 y 2% en peso del peso de la preparación combinada total.

1.0.121. Los usos precedentes en los cuales el flúor como una fuente de iones de flúor está presente en una cantidad como para proveer entre 50 y 25,000 ppm en peso de iones de flúor del peso de la preparación combinada total.

1.0.122. Los usos precedentes en los cuales la sal soluble de flúor o fuente de iones de flúor es seleccionada entre fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio, y mezclas

32

de los mismos.

- 1.0.123. Los usos precedentes en los cuales la composición o preparación combinada además comprende una sal de calcio en una cantidad que oscila aproximadamente entre 10 y 60 % en peso del peso de la preparación combinada total.
- 1.0.124. El uso precedente en el cual la sal de calcio es una sal de un oxiácido inorgánico.
- 1.0.125. El uso precedente en el cual la sal de calcio comprende fosfato de calcio.
- 1.0.126. El uso de un aminoácido básico, en forma libre o de sal, y un fluoruro, para la preparación de una preparación combinada que se administra en forma simultánea, secuencial o separada en la cavidad bucal de un sujeto para reducir el tamaño de lesiones tempranas en el esmalte.
- 1.0.127. El uso precedente en el cual el aminoácido básico comprende arginina y está presente en una cantidad que oscila aproximadamente entre 0.1 y 20 % en peso del peso de la preparación combinada total, en tanto el flúor está presente como una sal soluble de flúor en una cantidad que oscila aproximadamente entre 0.01 y 2 % en peso del peso de la preparación combinada total o en una cantidad como para proveer entre 50 y 25,000 ppm en peso de iones de flúor del peso de la preparación combinada total.
- 1.0.128. El uso de un aminoácido básico, en forma libre o de sal, y un fluoruro, para la preparación de una preparación combinada que se administra en forma simultánea, secuencial o separada en la cavidad bucal de un sujeto para mejorar la salud sistémica.
- 1.0.129. El uso precedente en el cual el aminoácido básico comprende arginina y está presente en una cantidad que oscila aproximadamente entre 0.1 y 20 % en peso del peso de la preparación combinada total, en tanto el flúor está presente como una sal soluble de flúor en una cantidad que oscila aproximadamente entre 0.01 y 2 % en peso del peso

33

de la preparación combinada total o en una cantidad como para proveer entre 50 y 25,000 ppm en peso de iones de flúor del peso de la preparación combinada total.

[0017] Se ha descubierto que las preparaciones combinadas y composiciones descriptas pueden en consecuencia ser empleadas para tratar, reducir o inhibir lesiones tempranas en el esmalte, y/o para mejorar el valor QLF o ECM por correlación con lesiones tempranas en el esmalte y, en tales casos, generando efectos beneficiosos inesperados. En consecuencia advertirá el experto en la materia la posibilidad de obtener diversos y aún sorprendentes efectos y beneficios técnicos a partir de la formulación, y uso, de una composición para el cuidado bucal, por ejemplo un dentífrico, de acuerdo a uno o más aspectos de la invención, que se refieran a la provisión de diferentes combinaciones de componentes o ingredientes activos, y preferentemente de sus cantidades respectivas, dentro de la composición.

[0018] Los niveles de ingredientes activos dependerán de la naturaleza del sistema de administración y de la sustancia activa específica. Por ejemplo, el aminoácido básico puede estar presente a niveles que oscilen entre, por ejemplo, aproximadamente 0.1 y 20 % en peso (expresado como peso de base libre), por ejemplo, de aproximadamente entre 0.1 y 3 % en peso para un enjuague bucal, de aproximadamente entre 1 y 10 % en peso para una pasta dental convencional o de aproximadamente entre 7 y 20 % en peso para un producto terapéutico profesional o recetado. El flúor puede estar presente a niveles de, por ejemplo, aproximadamente entre 25 y 25,000 ppm, por ejemplo aproximadamente entre 25 y 250 ppm para un enjuague bucal, de aproximadamente entre 750 y 2,000 ppm para una pasta dental, o de aproximadamente entre 2,000 y 25,000 ppm para un producto terapéutico profesional o recetado. Los niveles de antibacterianos oscilarán de manera similar, siendo aquellos usados en una pasta dental por ejemplo, aproximadamente entre 5 y 15 veces mayores que los usados en un enjuague bucal. Por ejemplo, un enjuague bucal de triclosan puede contener, por ejemplo,

aproximadamente 0.03 % en peso de triclosan mientras que una pasta dental de triclosan puede contener aproximadamente 0.3 % en peso triclosan.

Aminoácidos Básicos

[0019] Los aminoácidos básicos que pueden ser usados en las composiciones y métodos de la invención incluyen no sólo a los aminoácidos básicos naturales, como arginina, lisina, e histidina, sino además a todos aquellos que tengan un grupo carboxilo y un grupo amino en la molécula, que sean solubles en agua y provean una solución acuosa con un pH de aproximadamente 7 o superior.

[0020] En consecuencia, los aminoácidos básicos incluyen, entre otros, arginina, lisina, citrulina, ornitina, creatina, histidina, ácido diaminobutanoico, ácido diaminopropiónico, sales de los mismos o combinaciones de los mismos. En una realización específica, los aminoácidos básicos son seleccionados entre arginina, citrulina, y ornitina.

[0021] En ciertas realizaciones, el aminoácido básico es arginina, por ejemplo, L-arginina, o una sal del mismo.

[0022] En algunas realizaciones el aminoácido básico comprende al menos un producto intermedio generado en el sistema arginina deiminasa. Los productos intermedios generados en el sistema arginina deiminasa pueden ser de utilidad en una composición para el cuidado bucal con el fin de proveer la neutralización de la placa al efecto de controlar y/o prevenir las caries. La arginina es un aminoácido básico natural que puede encontrarse en la cavidad bucal. La arginina en la boca puede ser utilizada por ciertas cepas bacterianas dentales como *S. sanguis*, *S. gordonii*, *S. parasanguis*, *S. rattus*, *S. milleri*, *S. anginosus*, *S. faecalis*, *A. naeslundii*, *A. odonolyticus*, *L. cellobiosus*, *L. brevis*, *L. fermentum*, *P. gingivalis*, y *T. denticola* para su supervivencia. Estos organismos pueden perecer en el entorno ácido que puede presentarse en áreas cercanas a la superficie de los dientes donde las cepas acidogénicas y cariogénicas

78

pueden usar los azúcares para formar ácidos orgánicos. Así, estas cepas arginolíticas pueden descomponer la arginina en amoníaco a fin de proveer la alcalinidad para sobrevivir y, además, estabilizar la placa y conformar un ambiente hostil para los sistemas cariogénicos.

[0023] Estos organismos arginolíticos pueden catabolizar arginina mediante un sistema de camino de enzimas celular interno denominado el "sistema arginina deiminasa" por medio del cual se forman los productos intermedios en el camino. En este camino, la L-arginina puede ser descompuesta en L-citrulina y amoníaco por la arginina deiminasa. La L-citrulina puede entonces ser descompuesta por ornitina transcarbamilasa en presencia de fosfato inorgánico en L-ornitina y carbamil fosfato. Carbamato kinasa puede entonces descomponer el carbamil fosfato con el fin de formar otra molécula de amoníaco y dióxido de carbono, y en el proceso además forma ATP (adenosina 5'-trifosfato). El ATP puede ser usado por las bacterias arginolíticas como una fuente de energía para el crecimiento. En consecuencia, cuando se usa, el sistema arginina deiminasa Puede generar dos moléculas de amoníaco.

[0024] Se ha descubierto que, en algunas realizaciones, el amoníaco puede ayudar a neutralizar el pH de la placa bucal para controlar y/o prevenir las caries dentales.

[0025] La composición para el cuidado bucal de algunas realizaciones de la presente invención puede incluir productos intermedios generados en el sistema de arginina deiminasa. Estos productos intermedios pueden incluir citrulina, ornitina, y carbamil fosfato. En algunas realizaciones, la otra composición incluye citrulina. En algunas realizaciones, la composición para el cuidado bucal incluye ornitina. En algunas realizaciones, la composición para el cuidado bucal incluye carbamil fosfato. En otras realizaciones, la composición para el cuidado bucal incluye cualquier combinación de citrulina, ornitina, carbamil fosfato, y/u otros intermedios producidos por el sistema

arginina deiminasa.

[0026] La composición para el cuidado bucal puede incluir los intermedios antes descriptos en una cantidad efectiva. En algunas realizaciones, la composición para el cuidado bucal incluye aproximadamente entre 1 mmol/L y 10 mmol/L de intermedio. En otras realizaciones, la composición para el cuidado bucal incluye aproximadamente entre 3 mmol/L y 7 mmol/L de intermedio. En otras realizaciones, la composición para el cuidado bucal incluye aproximadamente entre 5 mmol/L de intermedio. [0027] Las composiciones de la invención están pensadas para aplicación tópica en la boca y por ello las sales a emplear en la presente invención deben ser seguras a tal fin, en las cantidades y concentraciones provista. Las sales adecuadas incluyen sales conocidas en el arte por ser farmacéuticamente aceptables y en general se consideran fisiológicamente aceptables en las cantidades y concentraciones provistas. Las sales fisiológicamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de adición formadas por ácidos que constituyen un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, un clorhidrato o bromuro, y sales de adición formadas por bases que constituyen un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, aquellos derivados de metales alcalinos como potasio y sodio o de metales térreos alcalinos como calcio y magnesio. Las sales fisiológicamente aceptables pueden ser obtenidas por aplicación de procedimientos convencionales conocidos en el arte, por ejemplo, sometiendo a una reacción un compuesto lo suficientemente básico como una amina con un ácido adecuado logrando un anión fisiológicamente aceptable.

[0028] En varias realizaciones, el aminoácido básico está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5 % en peso a 20 % en peso del peso de la composición total, de aproximadamente entre 1 % en peso y 10 % en peso del peso de la composición total, por ejemplo de aproximadamente 1.5 % en peso, de aproximadamente 3.75 % en peso, de aproximadamente 5

37

% en peso, o de aproximadamente 7.5 % en peso del peso de la composición total.

[0029] RDA: RDA es la abreviatura de abrasión de dentina radioactiva, una medida relativa de la capacidad de abrasión. Típicamente, los dientes humanos o de vacunos extraídos se irradian en un flujo de neutrones, se montan en metilmetacrilato (pegamento de hueso), se insertan en una máquina cepilladora, se les quita el esmalte, y se cepillan de acuerdo a las normas de la Asociación Odontológica Americana (ADA) (referencia cepillo de dientes, 150g de presión, 1500 pasadas, relación pasta dental a agua 4 a 1). La radioactividad del agua de enjuague luego se mide y registra. Para control experimental, el ensayo es repetido con una pasta dental de referencia de ADA compuesta por pirofosfato de calcio, arrojando esta medición un valor de 100 para calibrar la escala relativa.

[0030] Fuente de iones de flúor: Las composiciones para el cuidado bucal pueden además incluir una o más fuentes de iones de flúor, por ejemplo sales de flúor solubles. Una amplia gama de materiales que generan iones de flúor pueden ser empleados como fuentes de flúor soluble en las composiciones de la presente. Los ejemplos de materiales que producen iones de flúor adecuados se encuentran en la Patente Estadounidense Número 3,535,421, concedida a Briner et al.; Patente Estadounidense Número 4,885,155, concedida a Parran, Jr. et al. y en la Patente Estadounidense Número 3,678,154, concedida a Widder et al., las cuales se incorporan a la presente como referencia.

[0031] Los ejemplos de fuentes de iones de flúor incluyen, entre otros, fluoruro estañoso, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato de sodio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluoruro de aminas, fluoruro de amonio, y combinaciones de las mismas. En ciertas realizaciones la fuente de ion de flúor incluye fluoruro estañoso, fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio así como mezclas de las mismas.

[0032] En ciertas realizaciones, la composición para el cuidado bucal de la invención puede además contener un ingrediente que provea flúor en cantidades suficientes como para suministrar aproximadamente entre 25 ppm y 25,000 ppm de iones de flúor, en general al menos aproximadamente 500 ppm, por ejemplo, aproximadamente entre 500 y 2000 ppm, por ejemplo, aproximadamente entre 1000 y 1600 ppm, por ejemplo, aproximadamente 1450 ppm. El nivel adecuado de flúor dependerá de la aplicación específica. Un enjuague bucal, por ejemplo, típicamente tendría aproximadamente entre 100 y 250 ppm de flúor. Una pasta dental de uso convencional típicamente tendría aproximadamente entre 1000 y 1500 ppm, mientras que una pasta dental para niños tendría algo menos. Un dentífrico o recubrimiento de uso profesional podría tener hasta aproximadamente 5,000 o aún aproximadamente 25,000 ppm de flúor.

[0033] Las fuentes de iones de flúor pueden ser incorporadas a las composiciones de la invención a razón de aproximadamente entre 0.01 % en peso y 10 % en peso en una realización o de aproximadamente entre 0.03 % en peso y 5 % en peso, y en otra realización de aproximadamente entre 0.1 % en peso y 1 % en peso en peso de la composición en la otra realización. Los pesos de las sales de flúor para proveer el nivel adecuado de ion de flúor obviamente dependerán del peso del ion contrario en la sal.

Abrasivos

[0034] Las Composiciones de la Invención pueden comprender un abrasivo de fosfato de calcio, por ejemplo, trifosfato de calcio ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), o difosfato de calcio dihidrato ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, también en algunas ocasiones denominado en la presente DiCal) o pirofosfato de calcio. Alternativamente, es posible emplear carbonato de calcio, y en particular carbonato de calcio precipitado, como abrasivo.

[0035] Las composiciones pueden incluir uno o más abrasivos adicionales, por ejemplo abrasivos de sílice como sílices

39

precipitados con un tamaño de partícula promedio de hasta 20 micrones, como Zeodent 115®, comercializado por J. M. Huber. Otros abrasivos de utilidad además incluyen metafosfato de sodio, metafosfato de potasio, silicato de aluminio, alúmina calcinada, bentonita u otros materiales silíceos, o combinaciones de los mismos.

[0036] Los materiales de pulido abrasivos de sílice de utilidad en la presente, así como otros abrasivos, en general tienen un tamaño de partícula promedio que oscila aproximadamente entre 0.1 y aproximadamente 30 micrones, aproximadamente entre 5 y 15 micrones. Los abrasivos de sílice pueden derivar de sílice precipitado o geles de sílice, como los xerogeles de sílice descritos en la Patente Estadounidense Número 3,538,230, concedida a Pader et al. y la Patente Estadounidense Número 3,862,307, concedida a Digiulio, ambas incorporadas a la presente como referencia. Los xerogeles de sílice específicos son comercializados bajo la marca Syloid® por W. R. Grace & Co., Davison Chemical Division. Los materiales de sílice precipitado incluyen aquellos comercializados por J. M. Huber Corp. bajo la marca Zeodent®, inclusive el sílice que lleva la denominación Zeodent 115 y 119. Estos abrasivos de sílice son descritos en la Patente Estadounidense Número 4,340,583, concedida a Wason, la cual se incorpora a la presente como referencia.

[0037] En ciertas realizaciones, los materiales abrasivos de utilidad en la puesta en práctica de las composiciones para el cuidado bucal de acuerdo a la invención incluyen geles de sílice y sílice amorfo precipitado con un valor de absorción de aceite inferior a aproximadamente entre 100 cc/100 de sílice y en el rango de aproximadamente 45 cc/100 g y 70 cc/100 g de sílice. Los valores de absorción de aceite son medidos usando el Método ASTA Rub-Out D281. En ciertas realizaciones, los sílices son partículas coloidales con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente entre 3 micrones y 12 micrones, y de aproximadamente entre 5 y 10 micrones.

[0038] En realizaciones particulares, los materiales abrasivos comprenden una fracción grande de partículas muy pequeñas, por ejemplo, con un $d_{50} < 5$ micrones, por ejemplo, sílice de partículas pequeñas (SPS) con un d_{50} de aproximadamente 3 y 4 micrones, por ejemplo Sorbosil AC43® (Ineos). Estas partículas pequeñas son particularmente útiles en aquellas formulaciones diseñadas para reducir la hipersensibilidad. El componente de partículas pequeñas puede estar presente combinado con un segundo abrasivo de partículas más grandes. En ciertas realizaciones, por ejemplo, la formulación comprende aproximadamente entre 3 y 8% SPS y aproximadamente entre 25 y 45% de un abrasivo convencional.

[0039] Los abrasivos de sílice de baja absorción de aceite que resultan particularmente útiles en la práctica de la invención son comercializados bajo la denominación comercial Sylodent XWA® por Davison Chemical Division of W.R. Grace & Co., Baltimore, Md. 21203. Sylodent 650 XWA®, un hidrogel de sílice compuesto por partículas de sílice coloidal con un contenido de agua del 29% e peso promediando aproximadamente entre 7 y 10 micrones de diámetro, y una absorción de aceite inferior a aproximadamente 70 cc/100 g de sílice es un ejemplo de un abrasivo de sílice de baja absorción de aceite de utilidad en la práctica de la presente invención. El abrasivo está presente en la composición para el cuidado bucal de la presente invención a una concentración de aproximadamente entre 10 y 60% en peso, en otra realización de aproximadamente entre 20 y 45% en peso, y en otra realización de aproximadamente entre 30 y 50% en peso.

En algunas realizaciones, el aminoácido básico es incorporado a una composición de dentífrico que tiene una formulación base que comprende carbonato de calcio, y en especial carbonato de calcio precipitado, como abrasivo. Las sales de L-arginina y arginina como bicarbonato de arginina son en si mismas amargas, y en solución acuosa pueden impartir un gusto a pescado. En consecuencia, se espera que

al incorporar sales de L-arginina o arginina a los productos de cuidado bucal como dentífricos a concentraciones efectivas como para impartir eficacia anti-carries y alivio de la sensibilidad, por lo general en una cantidad que oscila aproximadamente entre 2 y 10% en peso en base al peso total de la formulación del dentífrico, el sabor y la sensación del producto se degrade respecto de la misma formulación sin la adición de sales de L-arginina o arginina.

[0041] Sin embargo, sorprendentemente se ha descubierto de acuerdo a este aspecto de la presente invención que la adición de sales de L-arginina o arginina a una formulación de dentífrico base que comprende carbonato de calcio puede mejorar en forma significativa los atributos de sabor y sensación del producto aumentando la aceptación general del mismo por parte del consumidor.

Agentes para Aumentar la Cantidad de Espuma

[0042] Las composiciones para el cuidado bucal de la invención pueden además incluir un agente tendiente a incrementar la cantidad de espuma que se produce cuando se cepilla la cavidad bucal.

[0043] Los ejemplos ilustrativos de agentes que incrementan la cantidad de espuma incluyen, entre otros, polioxietileno y ciertos polímeros que incluyen, entre otros, polímeros de alginato.

[0044] El polioxietileno puede incrementar la cantidad de espuma y el espesor de la espuma generada por el componente portador de cuidado bucal de la presente invención. El polioxietileno comúnmente también se conoce como polietilen glicol ("PEG") u óxido de polietileno. Los polioxietilenos adecuados para la presente invención tendrán un peso molecular de aproximadamente entre 200,000 y 7,000,000. En una realización el peso molecular oscilará aproximadamente entre 600,000 y 2,000,000 y en otra realización oscilará aproximadamente entre 800,000 y 1,000,000. Polyox® es la denominación del polioxietileno de alto peso molecular

producido por Union Carbide.

[0045] El polioxi-etileno puede estar presente en una cantidad de aproximadamente entre 1% y 90%, en una realización de aproximadamente entre 5% y 50% y en otra realización de aproximadamente entre 10% y 20% en peso del componente portador de cuidado bucal de las composiciones para el cuidado bucal de la presente invención. La dosis de agente espumante en la composición para el cuidado bucal (es decir, una dosis) oscila aproximadamente entre 0.01 y 0.9 % en peso, aproximadamente entre 0.05 y 0.5% en peso, y en otra realización aproximadamente entre 0.1 y 0.2 % en peso.

Surfactantes

[0046] Las composiciones de utilidad en la invención pueden contener surfactantes aniónicos, por ejemplo:

- i. sales solubles en agua de monosulfatos de monoglicéridos de ácidos grasos superiores, como la sal de sodio del monoglicérido monosulfatado de ácidos grasos de aceite de coco hidrogenado como N-metil N-cocoil taurato de sodio, monoglicérido de coco sulfato de sodio,
- ii. alquil sulfatos superiores, como lauril sulfato de sodio,
- iii. alquil éter sulfatos superiores, por ejemplo, de la fórmula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$, en la cual m es 6-16, por ejemplo, 10, n es 1-6, por ejemplo, 2, 3 o 4, y X es Na o K, por ejemplo laureth-2 sulfato de sodio ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na}$).
- iv. Alquil aril sulfonatos superiores como dodecil bencen sulfonato de sodio (lauril bencen sulfonato de sodio)
- v. Alquil sulfoacetatos superiores, como lauril sulfoacetato de sodio (dodecil sulfoacetato de sodio), ésteres de ácidos grasos superiores de 1,2 dihidroxi propano sulfonato, sulfocolaurato (N-2-etil laurato potasio sulfoacetamida) y lauril sarcosinato de sodio.

La expresión "alquilo superior" hace referencia, por

43

ejemplo a alquilo C_{6-30} . En realizaciones particulares, el surfactante aniónico es seleccionado entre lauril sulfato de sodio y lauril éter sulfato de sodio.

[0047] El surfactante aniónico puede estar presente en una cantidad que sea efectiva, por ejemplo, $> 0.01\%$ en peso de la formulación, mas no en una concentración que irrite el tejido bucal, por ejemplo, $<10\%$, en tanto las concentraciones óptimas dependen de la formulación y el surfactante en particular. Por ejemplo, las concentraciones usadas para un enjuague bucal típicamente son del orden de un décimo de las usadas para una pasta dental. En una realización, el surfactante aniónico está presente en una pasta dental a aproximadamente entre 0.3% y 4.5% en peso, por ejemplo, a aproximadamente 1.5% .

[0048] Las Composiciones de la Invención pueden opcionalmente contener mezclas de surfactantes, que comprenden surfactantes aniónicos y otros surfactantes que pueden ser aniónicos, catiónicos, suiteriónicos o noiónicos. En general, los surfactantes son aquellos que son razonablemente estables en un rango completo de pH amplio. Los surfactantes están descriptos con mayor detalle, por ejemplo, en la Patente Estadounidense Número 3,959,458, concedida a Agricola et al.; Patente Estadounidense Número 3,937,807, concedida a Maefele; y en la Patente Estadounidense Número 4,051,234, concedida a Gieske et al., las cuales quedan incorporadas a la presente como referencia.

[0049] En ciertas realizaciones, los surfactantes aniónicos de utilidad en la presente incluyen sales solubles en agua de alquil sulfatos con aproximadamente entre 10 y 18 átomos de carbono en el radical alquilo y las sales solubles en agua monoglicéridos sulfonatados de ácidos grasos que poseen aproximadamente entre 10 y 18 átomos de carbono. El lauril sulfato de sodio, lauroil sarcosinato de sodio y los monoglicérido de coco sulfato de sodio son ejemplos de surfactantes aniónicos de esta clase. También es posible emplear mezclas de surfactantes aniónicos.

[0050] En otra realización, los surfactantes catiónicos de utilidad en la presente invención pueden ser en general definidos como derivados de compuestos de amonio cuaternario alifáticos que poseen una cadena alquilo larga que contiene aproximadamente entre 8 y 18 átomos de carbono como lauril trimetilamonio cloruro, cetil piridinio cloruro, cetil trimetilamonio bromuro, diisobutilfenoxietildimetilbencilamonio cloruro, coco alquiltrimetilamonio nitrito, cetil piridinio fluoruro, y mezclas de los mismos.

[0051] Constituyen ejemplos de surfactantes catiónicos los fluoruros de amonio cuaternario descritos en la Patente Estadounidense Número 3,535,421, concedida a Briner et al., la cual se incorpora a la presente como referencia. Ciertos surfactantes catiónicos también pueden actuar como germicidas en las composiciones.

[0052] Los ejemplos de surfactantes noiónicos que pueden ser usados en las composiciones de la invención pueden en general ser definidos como compuestos producidos por la condensación de grupos de óxido de alquileo (hidrofílicos por naturaleza) con un compuesto hidrófobo orgánico que puede ser alifático o alquilaromático por naturaleza. Los ejemplos de surfactantes noiónicos adecuados incluyen, entre otros, los Pluronic, condensados de óxido de polietileno de alquil fenoles, productos derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto de reacción de óxido de propileno y etilen diamina, condensados de óxido de etileno de alcoholes alifáticos, óxidos de aminas terciarias de cadena larga, óxidos de fosfinas terciarias de cadena larga, dialquil sulfóxidos de cadena larga y mezclas de tales materiales.

[0053] En ciertas realizaciones, los surfactantes sintéticos suiteriónicos de utilidad en la presente invención pueden en general ser descritos como derivados de compuestos de amonio cuaternario alifático, fosfonio, y sulfonio, en los cuales los radicales alifáticos pueden ser de cadena lineal o ramificada, y donde uno de los sustituyentes alifáticos

45

contiene aproximadamente entre 8 y 18 átomos de carbono u el otro un grupo de solubilización en agua aniónico, por ejemplo, carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Los ejemplos ilustrativos de los surfactantes adecuados para la composición incluyen, entre otros, alquil sulfato de sodio, lauroil sarcosinato de sodio, cocoamidopropil betaina y polisorbato 20, y combinaciones de los mismos.

[0054] En una realización específica, la Composición usada en el método de la invención comprende lauril sulfato de sodio.

[0055] El surfactante o las mezclas de surfactantes compatibles pueden estar presentes en las composiciones de la presente invención en cantidades de aproximadamente entre 0.1% y 5.0%, en otra realización de aproximadamente entre 0.3% y 3.0% y en otra realización de aproximadamente entre 0.5% y 2.0% en peso de la composición total.

Agentes Saborizantes

[0056] Las composiciones para el cuidado bucal de la invención pueden además incluir un agente saborizante. Los agentes saborizantes que son utilizados en la práctica de la presente invención incluyen, entre otros, agentes esenciales así como varios aldehídos, ésteres, alcoholes saborizantes, y materiales similares. Los ejemplos de aceites esenciales incluyen aceites de menta verde, menta, gauliteria, sasafrás, clavo de olor, salvia, eucalipto, mejorana, canela, limón, lima, pomelo, y naranja. Además resultan de utilidad agentes químicos como el mentol, carvona y anetol. Ciertas realizaciones emplean los aceites esenciales menta y menta verde.

[0057] El agente saborizante es incorporado a la composición oral a una concentración de aproximadamente entre 0.1 y 5% en peso y de aproximadamente entre 0.5 y 1.5% en peso. La dosis de agente saborizante en la composición individual para el cuidado bucal (es decir, una dosis) oscila aproximadamente entre 0.001 y 0.05% en peso y en otra realización aproximadamente entre 0.005 y 0.015 % en peso.

Agentes quelantes

[0058] Las composiciones para el cuidado bucal de la invención además pueden opcionalmente incluir uno o más agentes quelantes capaces de formar complejos con el calcio encontrado en las paredes celulares de las bacterias. La unión de este calcio debilita la pared celular bacteriana y aumenta la lisis bacteriana.

[0059] Otro grupo de agentes adecuados como agentes quelantes en la presente invención son los pirofosfatos solubles. Las sales de pirofosfato usadas en las composiciones de la presente pueden ser cualquiera de las sales de pirofosfato de metales alcalinos. En ciertas realizaciones, las sales incluyen pirofosfato de metal tetra alcalino, pirofosfato diácido de metal dialcalino, pirofosfato monoácido de metal trialcalino y mezclas de los mismos, siendo los metales alcalinos sodio o potasio. Las sales resultan de utilidad tanto en forma hidratada como sin hidratar. Una cantidad efectiva de sal de pirofosfato de utilidad en la composición de la presente en general es suficiente como para proveer al menos aproximadamente 1.0 % en peso de iones de pirofosfato, aproximadamente entre 1.5 % en peso y 6 % en peso, aproximadamente entre 3.5 % en peso y 6 % en peso de tales iones.

Polímeros

[0060] Las composiciones para el cuidado bucal de la invención además opcionalmente incluyen uno o más polímeros, como polietilen glicoles, copolímeros de polivinilmetil éter ácido maleico, polisacáridos (por ejemplo, derivados de celulosa, por ejemplo carboximetil celulosa, o gomas de polisacáridos, por ejemplo goma de xantano o goma de carrageenano). Los polímeros ácidos, por ejemplo, geles de poliacrilatos, pueden ser provistos como ácidos libres o como metales alcalinos solubles en agua parcial o totalmente neutralizados (por ejemplo, potasio y sodio) o como sales de amonio.

[0061] Particularmente cuando se incluyen agentes antibacterianos no catiónicos o agentes antibacterianos, por ejemplo, triclosan, en cualquiera de los dentífricos, preferentemente se incluye además aproximadamente entre 0.05 y 5% de un agente que mejora la liberación y retención de los agentes y su retención en las superficies bucales. Estos agentes de utilidad en la presente invención son revelados en las Patentes Estadounidenses Números 5,188,821 y 5,192,531; e incluyen policarboxilatos poliméricos aniónicos sintéticos, como entre 1:4 y 4:1 de copolímeros de anhídrido maleico o ácido con otro monómero insaturado etilénicamente polimerizable, preferentemente metil vinil éter/anhídrido maleico con un peso molecular (M.W.) de aproximadamente entre 30,000 y 1,000,000, más aún de aproximadamente entre 30,000 y 800,000. Estos copolímeros están disponibles por ejemplo como Gantrez., por ejemplo, AN 139 (M.W. 500,000), AN 119 (M.W. 250,000) y preferentemente S-97 Pharmaceutical Grade (M.W. 700,000) comercializado por ISP Technologies, Inc., Bound Brook, N.J. 08805. Los agentes mejoradores en su caso están presentes en cantidades que oscilan aproximadamente entre 0.05 y 3% en peso.

[0062] Otros polímeros adecuados incluyen los copolímeros 1:1 de anhídrido maleico con etil acrilato, hidroxietil metacrilato, N-vinil-2-pirrolidona, o etileno, siendo el último comercializado como Monsanto EMA No. 1103, M.W. 10,000 y EMA Grade 61, y copolímeros 1:1 de ácido acrílico con metil o hidroxietil metacrilato, metil o etil acrilato, isobutil vinil éter o N-vinil-2-pirrolidona.

[0063] En general resultan adecuados los ácidos carboxílicos insaturados olefinicamente o etilénicamente polimerizados que contienen un doble enlace olefínico carbono a carbono activado y al menos un grupo carboxilo, es decir, un ácido que contiene doble enlace olefínico que funciona fácilmente en la polimerización en razón de su presencia en la molécula del monómero ya sea en la posición alfa-beta respecto de un grupo carboxilo o como parte de un agrupamiento metileno

terminal. Los ejemplos de estos ácidos son ácidos y anhídridos acrílico, metacrílico, etacrílico, alfa-cloroacrílico, crotónico, beta-acriloxi propiónico, sórbico, alfa-clorsórbico, cinámico, beta-estirilacrílico, mucónico, itacónico, citracónico, mesacónico, glutacónico, aconítico, alfa-fenilacrílico, 2-bencil acrílico, 2-ciclohexilacrílico, angélico, umbélico, fumárico, maleico. Otros monómeros olefínicos copolimerizables con estos monómeros carboxílicos incluyen vinilacetato, vinil cloruro, dimetil maleato y similares. Los copolímeros contienen suficientes grupos de sales carboxílicas para la solubilidad en agua.

[0064] Una clase adicional de agentes poliméricos incluye una composición que contiene homopolímeros de acrilamidas sustituidas y/u homopolímeros de ácidos sulfónicos insaturados y sales de los mismos, en particular cuando los polímeros están basados en ácidos sulfónicos insaturados seleccionados entre ácidos acrilamidoalcan sulfónicos como ácido 2-acrilamida 2 metilpropano sulfónico con un peso molecular de aproximadamente entre 1,000 y 2,000,000, conforme lo descrito por la Patente Estadounidense Número 4,842,847, Junio 27, 1989 concedida a Zahid, la cual se incorpora a la presente como referencia.

Otra clase útil de agentes poliméricos incluye ácidos de poliaminos, en particular aquellos que contienen aminoácidos tensioactivos aniónicos como ácido aspártico, ácido glutámico y fosfoserina, conforme lo revelado por la Patente Estadounidense Número 4,866,161, concedida a Sikes et al., la cual se incorpora a la presente como referencia.

[0065] Durante la preparación de las composiciones para el cuidado bucal, en algunos casos es necesario agregar algún material espesante para proveer una consistencia adecuada o estabilizar o mejorar el comportamiento de la formulación. En ciertas realizaciones, los agentes espesantes son polímeros carboxivinílicos, carrageenano, hidroxietil celulosa y sales solubles en agua de éteres de celulosa como carboximetil celulosa de sodio y carboximetil hidroxietil celulosa de

sodio. También es posible incorporar gomas naturales como karaya, goma arábiga, y goma de tragacanto. Es posible utilizar silicato de magnesio aluminio coloidal o sílice finamente dividido como componente de espesamiento de la composición con el fin de mejorar aún más su textura. En ciertas realizaciones, se utilizan agentes espesantes en una cantidad de aproximadamente entre 0.5% y 5.0% en peso del total de la composición.

Enzimas

[0066] Las composiciones para el cuidado bucal de la invención pueden opcionalmente incluir una o más enzimas. Las enzimas de utilidad incluyen cualquiera de las proteasas, glucanohidrolasas, endoglicosidasas, amilasas, mutanasas, lipasas y mucinasas disponibles o mezclas compatibles de las mismas. En ciertas realizaciones, la enzima es una proteasa, dextranasa, endoglicosidasa y mutanasa. En otra realización, la enzima es papaina, endoglicosidasa o una mezcla de dextranasa y mutanasa. Las enzimas adicionales adecuadas para la presente invención son reveladas en la Patente Estadounidense Número 5,000,939 concedida a Dring et al., Patente Estadounidense Número 4,992,420; Patente Estadounidense Número 4,355,022; Patente Estadounidense Número 4,154,815; Patente Estadounidense Número 4,058,595; Patente Estadounidense Número 3,991,177; y Patente Estadounidense Número 3,696,191 todas las cuales se incorporan a la presente como referencia. Una enzima de una mezcla de varias enzimas compatibles en la presente invención representa aproximadamente entre 0.002% y 2.0% en una realización o aproximadamente entre 0.05% y 1.5% en otra realización o aproximadamente entre 0.1% y 0.5% en otra realización.

Agua

[0067] También es posible utilizar agua en las composiciones orales de la invención. El agua, empleada en la preparación de composiciones orales comerciales, debe ser desionizada y libre de impurezas orgánicas. El agua por lo general completa

el resto de las composiciones e incluye aproximadamente entre 10% y 90%, aproximadamente entre 20% y 60% o aproximadamente entre 10% y 30% en peso de las composiciones orales. Esta cantidad de agua incluye el agua libre que se agrega además de la cantidad introducida con otros materiales como sorbitol o cualquiera de los componentes de la invención.

Humectantes

[0068] En el caso de ciertas realizaciones de las composiciones orales, además es conveniente incorporar un humectante para impedir que la composición se endurezca ante la exposición al aire. Ciertos humectantes también pueden impartir un dulzor o sabor agradable a las composiciones de dentífricos. El humectante, puro, en general representa aproximadamente entre 15% y 70% en una realización o aproximadamente entre 30% y 65% en otra realización en peso de la composición del dentífrico.

[0069] Los humectantes adecuados incluyen alcoholes polihídricos comestibles como glicerina, sorbitol, xilitol, propilen glicol así como otros polioles y mezclas de estos humectantes. En ciertas realizaciones es posible utilizar mezclas de glicerina y sorbitol como el componente humectante de las composiciones de dentífricos.

[0070] Además de los componentes antes descriptos, las realizaciones de la presente invención pueden contener diferentes ingredientes para dentífricos opcionales algunos de los cuales se especifican seguidamente. Los ingredientes opcionales incluyen, por ejemplo, entre otros, adhesivos, agentes espumantes, agentes saborizantes, agentes endulzantes, agentes antiplaca adicionales, abrasivos, y agentes colorantes. Estos y otros componentes opcionales son adicionalmente descriptos en la Patente Estadounidense Número 5,004,597, concedida a Majeti; Patente Estadounidense Número 3,959,458 concedida a Agricola et al. y la Patente Estadounidense Número 3,937,807, concedida a Haefele, todas las cuales se incorporan a la presente como referencia.

51

Métodos de Preparación

[0071] Las composiciones de la presente invención pueden ser preparadas usando métodos comunes en el campo de los productos bucales.

[0072] En una realización ilustrativa, la composición para el cuidado bucal se prepara neutralizando o parcialmente neutralizando arginina en una fase de gel con un ácido, por ejemplo, ácido fosfórico, ácido clorhídrico o ácido carbónico, procediéndose a su mezcla para formar la Premezcla 1.

[0073] Se agregan los ingredientes activos como por ejemplo vitaminas, CPC, fluoruro, abrasivos, y otros ingredientes activos deseados a la Premezcla 1 y se mezcla para formar la Premezcla 2.

[0074] Cuando el producto final es una pasta dental, se agrega y mezcla una base de pasta dental, por ejemplo, difosfato de calcio o sílice, a la Premezcla 2. La pasta final se constituye en un producto para el cuidado bucal.

[0075] Las composiciones y métodos de acuerdo a la invención pueden ser incorporados a composiciones orales para el cuidado de la boca y los dientes como pastas dentales, pastas transparentes, geles, enjuagues bucales, sprays y goma de mascar.

[0076] La invención provee un método tendiente a reducir las lesiones tempranas del esmalte (medidas por QLF o ECM) con relación a una composición que carece de cantidades efectivas de flúor y/o arginina.

[0077] Estos métodos además reducen las bacterias dañosas en la cavidad bucal, por ejemplo, son métodos tendientes a disminuir o inhibir la gingivitis, reducir los niveles de bacterias arginolíticas, inhibir la formación de biopelículas microbianas en la cavidad bucal, elevar y/o mantener el pH de la placa a niveles de por lo menos aproximadamente pH 5.5 luego de una estimulación con azúcar, reducir la acumulación de placa, y/o limpiar los dientes y la cavidad bucal.

52

[0078] Finalmente, aumentando el pH en la boca y desalentando las bacterias patogénicas, los métodos de la invención resultan de utilidad en la estimulación de la curación de llagas o cortes en la boca.

[0079] El mejoramiento de la salud bucal también redundará en beneficios en la salud sistémica, dado que los tejidos bucales pueden constituir vías de acceso para las infecciones sistémicas. Una buena salud bucal está asociada a la salud sistémica, incluyendo la salud cardiovascular. Las composiciones y métodos de la invención proveen beneficios específicos dado que los aminoácidos básicos, en especial arginina, son fuentes de nitrógeno que no proveen vías de síntesis y así mejoran la microcirculación en los tejidos bucales. La provisión de un entorno bucal menos ácido también ayuda a la reducción del dolor gástrico y genera un ambiente menos favorable para *Helicobacter*, un organismo asociado con las úlceras gástricas. La arginina en especial es necesaria para una alta expresión de receptores de células inmunológicas específicas, por ejemplo receptores de células T, con lo cual la arginina es capaz de mejorar una adecuada respuesta inmune. Las composiciones y métodos de la invención así resultan de utilidad para mejorar la salud sistémica, incluyendo la salud cardiovascular.

[0080] En la presente memoria, se han usado rangos de valores para indicar todos y cada uno de los valores dentro del rango. Cualquier valor dentro del rango puede ser utilizado como punto final del mismo. Además, todas las referencias citadas quedan incorporadas por completo como referencia. En caso de conflicto en una definición entre la presente revelación y aquella de una referencia citada, prevalecerá lo expresado en esta memoria. Debe advertirse que al describirse las formulaciones, ello puede hacerse en términos de sus ingredientes, tal como en general se hace en el arte, sin perjuicio que estos ingredientes puedan reaccionar entre sí en la formulación durante la preparación, almacenamiento y uso, quedando tales productos cubiertos por las formulaciones



expuestas.

[0081] Los siguientes ejemplos describen y demuestran adicionalmente las realizaciones ilustrativas dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos tienen un carácter meramente ilustrativo y no deben considerarse como limitaciones del invento dado que muchas variantes son posibles in apartarse de su espíritu y alcance. Los expertos en el arte advertirán la posibilidad de introducir varias modificaciones a la invención además de las ilustradas y descriptas, las cuales caen dentro del alcance de las reivindicaciones que se acompañan.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Eficacia en la Remineralización

[0082] La formulación de difosfato de calcio / fosfato de arginina / flúor neutralizada es sometida a un ensayo contra formulaciones de difosfato de calcio / flúor sin arginina en un estudio clínico de desmineralización / remineralización.

[0083] El estudio intra-bucal desmin-remin es un ensayo breve utilizado para determinar tecnologías anticaries. En este modelo muestras de esmalte son sometidas a condiciones de desmineralización y remineralización en la boca. Las condiciones de desmineralización son creadas sumergiendo las muestras en una solución de azúcar. Las bacterias cariogénicas forman ácidos y hacen que el pH caiga. En este modelo, se preparan bloques de muestras bovinas que han sido pulidas en plano hasta alcanzar un acabado espejo. Se usa un probador de micro dureza para medir la dureza de la muestra de esmalte de base (M1). El probador de micro dureza usa una sonda con punta de diamante para crear una indentación en la muestra de esmalte con una carga conocida y constante. La longitud de la indentación está inversamente relacionada con la dureza del esmalte. La dureza del esmalte está directamente correlacionada con el contenido mineral. Las muestras son cubiertas con una malla de Dacron y luego montadas en un retenedor. Las muestras son usadas durante 24

horas por día durante 5 días. Durante el período de 5 días, los panelistas sumergen los retenedores en una solución de sucrosa 4 veces por día. Este tratamiento genera fluctuaciones del pH. Los panelistas cepillan sus dientes dos veces por día con el dentífrico asignado mientras que el retenedor está en la boca. Luego de 5 días, las muestras son retiradas del retenedor y se realiza una medición de micro dureza (M2). La placa puede ser adicionalmente analizada en lo referido a ecología o metabolismo. A causa de la condición altamente cariogénica generada con la inmersión de las muestras en azúcar 4 veces por día, la mayor parte de los tratamientos tienden a experimentar una pérdida neta de mineral luego del período de 5 días, de allí la denominación "modelo desmin-remin". El mejor tratamiento pierde la menor cantidad de mineral. Existen circunstancias, sin embargo, en las cuales se logra un aumento neto de la dureza con un tratamiento particularmente efectivo.

[0084] El análisis estadístico es un análisis de dos factores que usa al sujeto y al tratamiento en tal carácter. Los resultados pueden ser expresados como % de cambio en la dureza $(M2-M1)/M1 \times 100$ o como un cambio neto en la dureza $M2-M1$. Si se usa un cambio porcentual como la respuesta medida, se conduce un ANOVA de dos factores. Si se usa un cambio neto en la dureza, se conduce un ANCOVA de dos factores usando M1 como el covariato. Las diferencias se consideran significativas si se logra un nivel de confianza del 95%. Típicamente se agregan 250 ppm de flúor (o nofluoruro) y un dentífrico con un nivel estándar de flúor como controles negativos o positivos para validar el modelo. El nivel de flúor en el control positivo en la mayoría de los casos es de 1000, 1100, o 1450. El control elegido depende del nivel de flúor en el dentífrico de prueba. El modelo se considera validado si el control positivo es significativamente mejor que el control negativo. Una vez que el modelo es validado, el producto de prueba es comparado contra el control negativo. Debe advertirse que el efecto

panelista es normalmente muy significativo; en consecuencia, no es de esperar el mismo resultado numérico para un tratamiento idéntico usando una población de estudio diferente.

Formulación	% de cambio en mineral
Dical + 250 MFP	-12.7
Dical + 1450 MFP	-1.87
Dical + 1.5% arginina neutralizada + 1450 MFP	+8.27

(Ejemplo 3)

Notas: Dical = Difosfato de calcio dihidrato

MFP = monofluorofosfato de sodio, unidades en ppm de fluoruro.

[0085] La formulación de difosfato de calcio / fosfato de arginina / flúor neutralizada es la única formulación que muestra un incremento real de la mineralización en este estudio clínico.

Ejemplo 2 - Formulaciones de Enjuague Bucal

[0086] Las formulaciones de enjuague bucal de utilidad en la invención son preparadas usando los siguientes ingredientes:

Enjuague de arginina con Flúor,
SLS, PMV/MA, y Triclosan

Materia Prima	% en peso
Agua desionizada	q.s.
Glicerina	15.000
Metil cocoil taurato de sodio	0.250
95% Etanol	6.000
Lauril sulfato de sodio	0.200
Alantoina	0.110
Benzotato de sodio	0.100
Salicilato de sodio	0.100
Fluoruro de sodio	0.050
Sacarina sódica	0.005
Triclosan	0.030

Ácido fosfórico al 85%	0.120
L-Arginina	0.300
Sabor	0.100
Colorantes	0.001
PVM/MA	0.250
TOTAL	100.000
pH	7.0

Ejemplo 3 - Formulación de dentífrico que comprende carbonato de calcio precipitado (PCC)

[0087] Un panel de consumidores entrenados en el ensayo de los atributos sensoriales de formulaciones de dentífricos prueba diferentes dentífricos bajo condiciones de ensayo doble-ciego replicando el uso de los dentífricos por parte de los consumidores.

[0088] El panel debe usar las formulaciones convencionalmente y luego calificar varias características sensoriales. Para una formulación de dentífrico base con carbonato de calcio precipitado (PCC), la formulación conocida actuó como control placebo, mientras que las formulaciones correspondientes que además comprenden 1, 2, 3 o 5 % en peso de bicarbonato de arginina también son testeadas. Sorprendentemente, se ha descubierto que las formulaciones con PCC conteniendo bicarbonato de arginina exhibieron aumentos de la aceptación de los consumidores en cuanto a intensidad de sabor, acción refrescante y facilidad para generar espuma. Por otro lado, la formulación que además comprende 2 % en peso de bicarbonato de arginina exhibe aumentos en la aceptación general, aceptación general del sabor, sabor al cepillarse y sabor luego de cepillarse. Además, las formulaciones que además comprenden bicarbonato de arginina son percibidas como significativamente mejores que el control placebo en todos los atributos de imagen, incluso, eficacia, sensación de limpieza de la boca/dientes, idoneidad del producto, sabor y

7

calidad general del producto.

[0089] El Ejemplo indica que la adición de un aminoácido básico como arginina, en particular como bicarbonato, puede sorprendentemente mejorar las características sensoriales de las formulaciones de dentífricos, más específicamente con una formulación base de carbonato de calcio precipitado (PCCC), cuando se utilizan en una composición para el cuidado bucal de la invención.

Ejemplo 4 - Otros aminoácidos básicos además de arginina

[0090] Se cultiva durante una noche *S. sanguis* a 37°C en un caldo de soja tripticasa (Becton Dickinson, Sparks, MD). El cultivo es centrifugado a 5,000 rpm durante 5 minutos de 1 mililitro por vez en tubos previamente pesados con el fin de acumular aproximadamente 5 miligramos de sedimento húmedo. El sedimento luego es resuspendido en 20 milimolares de buffer fosfato de potasio (JT Baker, Phillipsburg, NJ), pH 4.0, con el fin de estimular un ambiente favorable para la célula bacteriana donde se produciría amoníaco para la supervivencia. La concentración final es de 5 miligramos por mililitro. A esta concentración final, se agrega una concentración final de 5 milimolares de L-arginina, L-citrulina, o L-ornitina junto con una concentración final de 0.1% de sucrosa (VWR, West Chester, PA). Esta mezcla luego es incubada a 37°C en un baño de agua bajo agitación durante 30 minutos antes de determinarse la producción de amoníaco.

[0091] Con el fin de analizar el amoníaco, se usó un Kit de Ensayo de Amoníaco de Diagnostic Chemicals Limited (Oxford, CT). Este kit tiene por objeto la cuantificación en vitro de amoníaco en plasma, aunque el procedimiento es modificado para determinar y cuantificar la producción de amoníaco en la placa y/o bacterias.

[0092] La tabla a continuación lista los valores de producción de amoníaco de 6 ensayos separados usando *S. sanguis* a un pH 4.0 según lo descrito. Los resultados confirman que los compuestos intermedios producidos por el

SB

sistema arginina deiminasa pueden ser usados para generar el amoniaco destinado a la supervivencia de las células.

	L-Arginina	L-Citrulina	L-Ornitina
Ensayo #	Amoniaco (ppm)	Amoniaco (ppm)	Amoniaco (ppm)
1	0.509	0.185	0.185
2	0.866	0.346	0.260
3	2.20	0.332	0.047
4	1.62	0.194	0.0
5	0.5	0.226	0.181
6	0.679	0.951	0.135
Promedio	1.06	0.951	0.134

El ejemplo indica que los aminoácidos básicos además de arginina son efectivos en la producción de amoniaco dentro de la cavidad bucal, incrementando de tal forma el pH de la placa para reducir las lesiones tempranas en el esmalte cuando se usan en una composición para el cuidado bucal de la invención.

Reivindicaciones

1. Un método de tratamiento o reducción de las caries tempranas en el esmalte caracterizado porque comprende aplicar una cantidad efectiva de una composición oral que comprende un aminoácido básico, en forma libre o de sal, y una cantidad efectiva de flúor, en la cavidad bucal.
2. El método de la Reivindicación 1, caracterizado porque el aminoácido básico es arginina.
3. El método de la Reivindicación 1 o 2, caracterizado porque las caries tempranas en el esmalte son detectadas por fluorescencia inducida por luz cuantitativa (QLF) o monitoreo de caries eléctrico (ECM).
4. Un método tendiente a mejorar el valor QLF o ECM, correlacionado con lesiones tempranas en el esmalte, caracterizado porque comprende aplicar una cantidad efectiva de un aminoácido básico, arginina, en forma libre o de sal, y una cantidad efectiva de flúor, a la cavidad bucal de un sujeto.
5. El método de la Reivindicación 4 caracterizado porque el aminoácido básico es arginina.
6. Un método de protección contra las caries caracterizado porque comprende medir el valor QLF o ECM para un paciente, y mejorar el valor QLF o ECM para este paciente en mayor medida que con el uso de flúor sin arginina o arginina sin flúor.
7. Un método tendiente a reducir el tamaño de lesiones tempranas existentes en el esmalte, caracterizado porque comprende aplicar una cantidad efectiva de un aminoácido

básico, y una cantidad efectiva de flúor, a la cavidad bucal de un sujeto.

8. Un método de acuerdo a la Reivindicación 7, caracterizado porque el aminoácido básico es arginina.
9. Un método tendiente a mejorar la salud sistémica, a través de la aplicación regular de un producto para el cuidado bucal, caracterizado porque comprende aplicar una cantidad efectiva de un aminoácido básico, y una cantidad efectiva de flúor, a la cavidad bucal de un sujeto.
10. Un método de acuerdo a la Reivindicación 9, caracterizado porque el aminoácido básico es arginina.
11. Un método de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, caracterizado porque además resulta eficaz para:
 - q. reducir o inhibir la formación de caries dentales,
 - r. reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes,
 - s. reducir la hipersensibilidad de los dientes,
 - t. reducir o inhibir la gingivitis,
 - u. promover la curación de llagas o cortes en la boca,
 - v. reducir los niveles de bacterias que producen ácido,
 - w. incrementar los niveles relativos de bacterias arginolíticas,
 - x. inhibir la formación de biopelículas microbianas en la cavidad bucal,
 - y. elevar y/o mantener el pH de la placa a niveles de al menos aproximadamente 5.5 luego de una estimulación con azúcar,
 - z. reducir la acumulación de placa,

- aa. tratar, aliviar o reducir la sequedad de boca,
- bb. blanquear los dientes,
- cc. mejorar la salud sistémica, incluyendo la salud cardiovascular,
- dd. reducir la erosión de los dientes,
- ee. inmunizar o proteger los dientes contra las bacterias cariogénicas, y/o
- ff. limpiar los dientes y la cavidad bucal.

12. El uso de un aminoácido básico en la preparación de una composición o preparación combinada caracterizado por aplicarse en un método de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1-12.
13. El uso de un aminoácido básico, en forma libre o de sal, y un fluoruro, para la preparación de una composición o preparación combinada que se administra en forma simultánea, secuencial o separada en la cavidad bucal de un sujeto caracterizado por aplicarse al tratamiento, reducción o inhibición de lesiones tempranas en el esmalte, siendo las lesiones tempranas en el esmalte detectadas por fluorescencia inducida por luz cuantitativa (QLF) o monitoreo de caries eléctrico (ECM).
14. El uso de un aminoácido básico, en forma libre o de sal, y un fluoruro, para la preparación de una composición o preparación combinada que se administra en forma simultánea, secuencial o separada en la cavidad bucal de un sujeto caracterizado por aplicarse al mejoramiento del valor QLF o ECM, por correlación con lesiones tempranas en el esmalte.
15. El uso de la reivindicación 13 o 14 caracterizado porque el aminoácido básico es arginina.

16. El uso de un aminoácido básico, en forma libre o de sal, y un fluoruro, para la preparación de una composición o preparación combinada que se administra en forma simultánea, secuencial o separada en la cavidad bucal de un sujeto caracterizado por aplicarse a la protección contra las caries mediante la medición del valor QLF o ECM para un paciente, y al mejoramiento del valor QLF o ECM para este paciente en mayor medida que con el uso de flúor sin arginina o arginina sin flúor.
17. Una preparación combinada caracterizada porque comprende un aminoácido básico, en forma libre o de sal, y un fluoruro, que se administra en forma simultánea, secuencial o separada en la cavidad bucal de un sujeto para tratar, reducir o inhibir lesiones tempranas en el esmalte.
18. Una preparación combinada caracterizada porque comprende un aminoácido básico, en forma libre o de sal, y un fluoruro, que se administra en forma simultánea, secuencial o separada en la cavidad bucal de un sujeto para mejorar el valor QLF o ECM por correlación con lesiones tempranas en el esmalte.

67

*APOSTILLE**(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)*

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
EMILY LANG
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
EMILY LANG, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 7TH DAY OF MAY 2010
7. BY: Andrew P Sidamon-Eristoff
State Treasurer
8. NO: A393136
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



A handwritten signature in black ink, appearing to be "A. P. Sidamon-Eristoff".

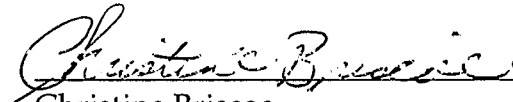
Certificate Number: 117070569

Verify this certificate at

http://www1.state.nj.us/TYTP_StandingCertiJSP/Verify_Cert.jsp

64

I, Christine Briscoe, of COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, do hereby declare that the copy attached hereto is a true photocopy of the assignment of United States Patent Application Serial No. 61/027,427 filed February 8, 2008, and all corresponding United States non-provisional and foreign patent applications, all divisional, continuation, reissue and reexamination applications of the aforesaid United States application, and all Letters Patent or comparable rights issuing thereon in the United States and in all foreign countries, together with the right of priority under the International Convention for the Protection of Industrial Property, Inter-American Convention Relating to Patents, Designs and Industrial Models, and any other international agreements to which the United States of America adheres.



Christine Briscoe

Patent Administrator

Colgate-Palmolive Company

Subscribed and sworn to
Before me this 4 day
of May 2010

X Emily Lang

EMILY LANG
NOTARY PUBLIC
STATE OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES NOV. 30, 2013

NOTARY PUBLIC
STATE OF NEW JERSEY

65

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, **Richard Scott Robinson, Diane Cummins, Richard J. Sullivan, Roger Ellwood** (below referred to as ASSIGNORS), residing, respectively, as set forth hereinafter, have made an invention for which application for Letters Patent of the United States was filed in the United States Patent and Trademark Office as **Provisional Application Serial No. 61/027,427, On February 8, 2008**, naming the ASSIGNOR(S) as inventor(s), and entitled **"Oral Care Product and Methods of Use and Manufacture Thereof;"** and

WHEREAS, Colgate-Palmolive Company, a corporation duly organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America and having its principal office and place of business at 300 Park Avenue, New York, New York 10022, and offices and place of business at 909 River Road, Piscataway, New Jersey 08854 (below referred to as "ASSIGNEE"), is desirous of obtaining the entire right, title and interest in and to the aforesaid invention and patent application and corresponding patent rights worldwide;

NOW, THEREFORE, in consideration of good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, ASSIGNOR(S), by these presents do sell, assign and transfer to ASSIGNEE, the full and exclusive right, title and interest in and to the aforesaid invention, the aforesaid United States Patent Application and all corresponding foreign patent applications, all divisional, continuation, continuation-in-part, reissue, reexamination, and any additional United States Patent applications which claim priority to the aforesaid United States application, and all Letters Patent or comparable rights issuing thereon in the United States and in all foreign countries, together with the right(s) of priority under the International Convention for the Protection of Industrial Property, Inter-American Convention Relating to Patents, Designs and Industrial Models, and any other international agreements to which the United States of America adheres, and the ASSIGNOR(S) hereby authorize and request the United States Commissioner of Patents and Trademarks and all foreign Patent Offices to issue all Letters Patent or comparable rights issuing on any application as aforesaid to ASSIGNEE, or to its successors, assigns or legal representatives;

ASSIGNOR(S) hereby covenant that ASSIGNOR(S) have full right to convey the entire interest herein assigned, and that ASSIGNOR(S) have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith;

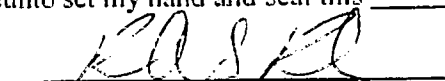
ASSIGNOR(S) agree to communicate to ASSIGNEE or to its successors, assigns or legal representatives any and all facts known to them or any of them respecting said invention, and without further remuneration to testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuation, continuation-in-part, reissue and reexamination applications, make all rightful oaths and generally do all lawful acts to aid ASSIGNEE or its successors, assigns or legal representatives to obtain and enforce proper patent protection for said invention in all countries and to enhance or perfect ASSIGNEE's title in and to the invention and patent rights therein.

ASSIGNOR(S) hereby authorize attorneys for ASSIGNEE to enter on this document any applicable serial numbers and filing dates after ASSIGNOR(S)' execution of this document.

This Assignment is effective as of: February 8, 2008.
(date of filing)

66

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 20 day of March 2009


Richard Scott Robinson
51 Ketchum Road
Belle Mead, NJ 08502

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 20 day of March 2009, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.



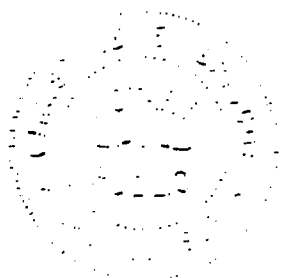

NOTARY PUBLIC
CHRISTINE E. BRISCOE
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
I.D. # 2382679
Commission Expires 2/24/2014

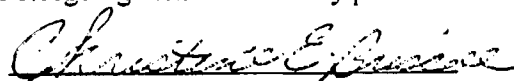
IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 20 day of March 2009.


Diane Cummins
501 Binghampton Lane
Livingston, NJ 07039

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 20 day of March 2009, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.




NOTARY PUBLIC
CHRISTINE E. BRISCOE
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
I.D. # 2382679
Commission Expires 2/24/2014

67

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 20 day of March 2009.

Richard J. Sullivan
Richard J. Sullivan
29 Brittany Court
Atlantic Highlands, NJ 07716

State of New Jersey
County of Monmouth

On this 20 day of March 2009, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

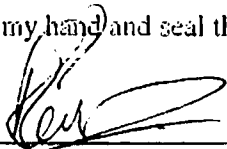
Christine E. Briscoe
NOTARY PUBLIC

CHRISTINE E. BRISCOE
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
I.D. # 2382679
Commission Expires 2/24/2014



6A

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 19 day of
March 2009.



Roger Ellwood
LLys Fynydd
Pentre, Clidain
Flintshire
CH7 5PE
UNITED KINGDOM



Witness
Dr Michael McGarry

19/3/2009

Date



Witness
Dr Gwini Pritchard

19/3/2009

Date

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL DEL DOCUMENTO DE CESIÓN A **COLGATE-PALMOLIVE COMPANY** firmado por los cedentes y el cesionario.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público
ha sido firmado por EMILY LANG
3. actuando en capacidad de NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
4. lleva el sello/timbre de EMILY LANG, NOTARIO

Certificado

5. en Trenton, New Jersey
6. el 07 de mayo de 2010
7. por Andrew P. Sidamon-Eristoff, Tesorero de Estado
8. No. A393136
9. Sello/timbre

10. Firma

(Firma)

Hay un sello que dice:

EL GRAN SELLO DEL ESTADO DE NEW JERSEY

Certificado Número: 117070569

Verifique este sello en línea en

https://www1.state.nj.us/TITLE/standingCertUSF/Verify_Cert.jsp

70

8569-00-CO-01-OC

Yo, Christine Briscoe de COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, por la presente declaro que la copia anexa es una fotocopia verdadera de la cesión de la solicitud de patente de Estados Unidos Serial No. 61/027,427 presentada el 08 de febrero de 2008; y todas la solicitudes de patentes correspondientes de Estados Unidos no provisionales y extranjeras, todas las solicitudes de divisionales, continuaciones, reemisiones y reexaminaciones de dicha solicitud de Estados Unidos, y todos Títulos de Patente o derechos comparables otorgados de ahora en adelante en los Estados Unidos y en todos los países extranjeros, junto con el derecho de prioridad bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Intelectual, la Convención Interamericana con Relación a Patentes, Diseños y Modelos Industriales, y cualquier otro acuerdo internacional para el cual los Estados Unidos haga parte.

(firma)
Christine Briscoe
Administrador de Patentes
Colgate-Palmolive Company

Suscrito y jurado ante mi este 04 de mayo de 2010.

(firma)

Hay un sello que dice:
EMILY LANG
Notario Público
Estado de New Jersey
Mi comisión vence el 30.Nov.2013

Hay un sello seco que dice:
EMILY LANG
Notario Público
New Jersey

71

Expediente de abogado No. 8569-00-OC

CESIÓN

CONSIDERANDO QUE NOSOTROS, **Richard Scott Robinson, Diane Cummins, Richard J. Sullivan y Roger Ellwood** (referidos abajo como CEDENTES) residentes respectivamente como se establece mas adelante, hemos hecho una invención para la cual se presentó una solicitud para Título de Patente de los Estados Unidos en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos, como solicitud provisional Serial No. 61/027,427 radicada el 08 de febrero de 2008; nombrando al (los) CEDENTE(S) como inventor(es) y titulada "PRODUCTO PARA EL CUIDADO BUCAL Y MÉTODOS DE USO Y PREPARACIÓN DE LOS MISMOS"; y

CONSIDERANDO QUE, Colgate-Palmolive Company, una corporación debidamente organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América y que tiene sus oficinas principales y lugar de operación en 300 Park Avenue, New York, New York 10022, y oficinas y sede de negocios en 909 River Road, Piscataway, New Jersey 08855 (referida abajo como el "CESIONARIO") desea obtener la totalidad del derecho, título e interés en y para la invención y solicitud de patente mencionada arriba y los correspondientes derechos de patente alrededor del mundo.

AHORA POR LO TANTO, en consideración de la consideración buena y valiosa, el recibo y la suficiencia de la cual se reconocen por medio de la presente, el (los) CEDENTE(S) por la presente vende, cede y transfiere al CESIONARIO el derecho total y exclusivo, título e interés en y para la invención arriba mencionada, la mencionada Solicitud de Patente de los Estados Unidos y todas las solicitudes de patente extranjeras correspondientes, todas las divisionales, continuaciones, continuación parcial, reemisiones, reexaminaciones y cualquier solicitud de Estados Unidos adicional, que reivindique la prioridad para la mencionada solicitud de Estados Unidos, y todos los Títulos de Patente o derechos comparables que se emitan a partir de esta en los Estados Unidos y en todos los países extranjeros, junto con el(los) derecho(s) de prioridad bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, Convención Interamericana con Relación a Patentes, Diseños y Modelos Industriales, y cualquier acuerdo internacional para el cual los Estados Unidos haga parte, y el(los) CEDENTE(S) por la presente autoriza y solicita al Comisionado de Patentes y Marcas de los Estados Unidos y todas las Oficinas de Patentes extranjeras a emitir todos los Títulos de Patentes o derechos comparables que se emitan sobre cualquier solicitud como se mencionó anteriormente al CESIONARIO, o sus sucesores, representantes legales y a quienes para tal efecto designa;

EL(LOS) CEDENTE(S), acuerda que el(los) CEDENTE(S) tiene pleno derecho para comunicar la totalidad del interés aquí cedido y que el(los) CEDENTE(S) no ha ejecutado y no ejecutará, ningún acuerdo en conflicto con el presente;

EL(LOS) CEDENTE(S) acuerda comunicar al CESIONARIO o a sus sucesores, representantes legales y a quienes para tal efecto designe, cualquiera y todos los hechos conocidos por ellos o por cualquiera de ellos respecto a dicha invención y sin remuneración adicional para testificar en cualquier proceso legal, firmar todos los papeles legales, ejecutar todas las solicitudes de divisional, continuación, continuación parcial, reemisión y reexaminación, hacer todos los juramentos correctos y en general, hacer todos los actos legales para ayudar al CESIONARIO o sus sucesores, representantes legales y a quienes para tal efecto designe, para obtener y hacer valer la protección de patente apropiada para dicha invención en todos los países y para mejorar o perfeccionar el derecho del CESIONARIO en y para la invención y derechos de patente de la misma.

EL(LOS) CEDENTE(S) por la presente autoriza a los abogados del CESIONARIO a ingresar en este documento cualquier número de serie aplicable y fechas de presentación después de la ejecución por parte del(los) CEDENTE(S) de este documento.

Esta Cesión es efectiva desde: Febrero 8, 2008
(fecha de presentación)

72

Expediente de abogado No. 8569-00-00

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 20 de marzo de 2009.

(firma)

RICHARD SCOTT ROBINSON

Dirección: 51 Ketcham Road
Belle Mead, NJ 08502

Estado de New Jersey

Condado de Middlesex

El 20 de marzo de 2009, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y Condado antes mencionados, compareció personalmente el arriba firmante, a mi saber la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

(firma)

NOTARIO PÚBLICO

Hay un sello que dice:

CHRISTINE E. BRISCOE

Notario Público de New Jersey

Identificación No. 2382679

Mi comisión vence el 24 de febrero de 2014

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 20 de marzo de 2009.

(firma)

DIANE CUMMINS

Dirección: 501 Binghampton Lane
Livingston, NJ 07039

Estado de New Jersey

Condado de Middlesex

El 27 de marzo de 2009, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y Condado antes mencionados, compareció personalmente el arriba firmante, a mi saber la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

(firma)

NOTARIO PÚBLICO

Hay un sello que dice:

CHRISTINE E. BRISCOE

Notario Público de New Jersey

Identificación No. 2382679

Mi comisión vence el 24 de febrero de 2014

Expediente de abogado No. 0569-00-CO

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 20 de marzo de 2009.

(firma)
RICHARD J. SULLIVAN
Dirección: 26 Brittany Court
Atlantic Highlands, NJ 07716

Estado de New Jersey

Condado de Middlesex

El 20 de marzo de 2009, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y Condado antes mencionados, compareció personalmente el arriba firmante, a mi saber la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

(firma)
NOTARIO PÚBLICO

Hay un sello que dice:
CHRISTINE E. BRISCOE
Notario Público de New Jersey
Identificación No. 2382679
Mi comisión vence el 24 de febrero de 2014

74

Expediente de abogado No. 8569-00-CIC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 19 de marzo de 2009.

(firma)
ROGER ELLWOOD
Dirección: Llys Fynydd
Pentre, Clidain
Flintshire
CH7 5PE
REINO UNIDO

(firma)
Testigo
Dr. Michael McGrady

19/03/2009
Fecha

(firma)
Testigo
Dr. Gain Pretty

19/03/2009
Fecha

75

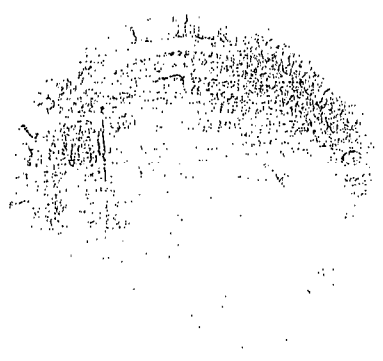
Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

- 1. Country: **United States of America**
This public document
- 2. has been signed by **Norman Goodman**
- 3. acting in the capacity of **County Clerk**
- 4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

- 5. At New York, New York
- 6. the 30th day of October 2001
- 7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
- 8. No. NYC-9786540B
- 9. Seal/Stamp
- 10. Signature



Aqil M. Qureshi

Aqil M. Qureshi
Special Deputy Secretary of State

[Handwritten signature]



76

FROM: BRIGARD Y CASTRO

PHONE NO.: 3302700

OCT. 29 2001 01:09PM P2

Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

de Santafé de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recibir de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y emblemas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando al descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y lo de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S. domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de

Firma

Nombre

VICE PRESIDENT &
ASSOCIATE GENERAL COUNSEL
TRADEMARK

I (We)

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, a Delaware corporation, of 300 Park Avenue, New York, New York 10022, U. S. A.

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

of Santafé de Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patent of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainment of vegetable varieties, as well as extensions, renewal and record of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents, and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm what, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part, and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S. domiciled in Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with power to receive notifications and to designate judicial and extra-judicial attorneys.

Granted and signed in New York, N.Y.

this OCT 29 2001 day

Signature

Name

SCOTT E THOMPSON



27

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

On this OCT 29 2001 day of of
personally appeared before me

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el
anterior documento, debidamente juramentado declara
y dijo que él es

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument who being by me duly
sworn did depose and say that he (she) is the

de

of

VICE PRESIDENT &
ASSOCIATE GENERAL COUNSEL
TRADEMARK
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

Sociedad legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado; que, el declarante
está autorizado por dicha compañía para conferir este
poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder,
en nombre y representación de la expresada compañía,
es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro del
de la sociedad.

Which is legally constituted for a term not yet expired,
that deponent is authorized by said Company to confer
this Power of Attorney; that the seal affixed hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purpose of company.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las
pruebas de la existencia de la sociedad.

The undersigned Notary Public attests that he has seen
the documents that prove the existence of the
company.

Estado de
con fecha

State of Delaware
under date of May 13, 1997

y que quien confiere el presente poder es su
representante.

and that he (she) who grants the present power of
attorney is its Representative.

Notario Público (sello)

Notary Public (Seal)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

ROSIE S. DIZON
Notary Public, State of New York

No. 31-4941117
Qualified in New York County
Commission Expires Aug. 15, 2002

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

On this OCT 29 2001 day of of
personally appeared before me

SCOTT E THOMPSON

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede y
quien(es) declaran que otorgan el mismo para los
fines y propósitos que en él se expresan.

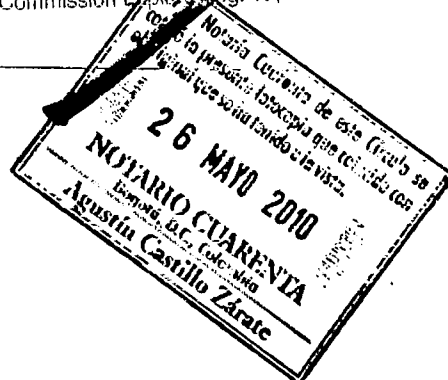
who is(are) known to me and who I attest executed
the foregoing document and he (she) declared he
(they) grant(s) the document for the purposes
therein expressed.

Notario Público (sello)

Notary Public (Seal)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.
ROSIE S. DIZON
Notary Public, State of New York
No. 31-4941117
Qualified in New York County
Commission Expires Aug. 15, 2002



78

State of New York
County of New York

CLERK
NEW YORK
COUNTY

252373 Form 1

I, NORMAN GUDEMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal, DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

Rosie S. Dizon

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 30 2001

FEE PAID \$3.00

Norman Gudeman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

En la Notaría Cuarenta y dos de este mes de mayo se otorgó la presente escritura pública que coincide con el original que se encuentra en la vista.

25 MAYO 2010

NOTARIO CUARENTA

Agustín Castillo Zárate

79

[Faint, illegible text]

APOSTILLE

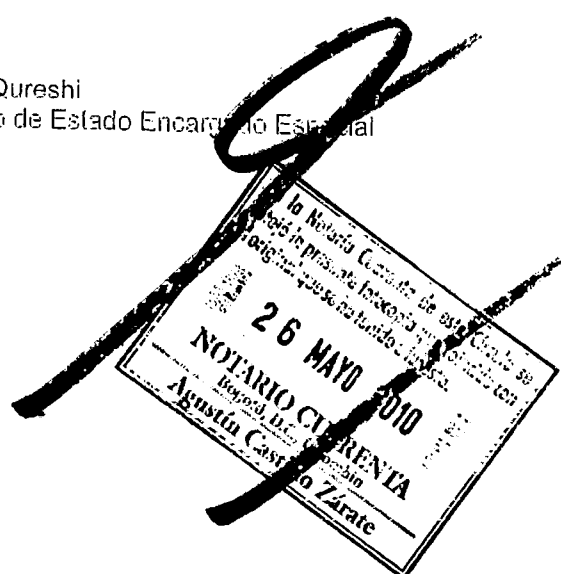
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Este documento público
2. ha sido firmado por **Norman Goodman**
3. actuando en capacidad de **Oficial del Condado**
4. lleva el sello/timbre del condado de **New York**

CERTIFICADO

5. en New York, New York: 6. el 30 de Octubre de 2001
7. por Secretario de Estado Encargado Especial, Estado de New York
8. No. NYC-9786540B
9. Sello/Timbre
10. Firma

(Firma)
Aquil M. Qureshi
Secretario de Estado Encargado Especial



TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del Certificado Notarial y el la apostilla que vienen
junto con el poder dado por Colgate-Palmolive Company, a Delaware Corporation,
domiciliada en 300 Park Avenue, New York, New York, Estados Unidos de América a
Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Sarmiento y/o Beatriz Jaramillo S.
domiciliados en la Carrera 7 # 16-56 P. 9, Bogotá.

Certificado Notarial

Estado de New York)
) ss.
Condado de New York)

252373

Yo, NORMAN GOODMAN, Oficial del Condado y Oficial de la Corte Suprema del Estado de New York, en y para el Condado de New York, un Tribunal de Registros, que tiene un sello por ley.

CERTIFICO POR MEDIO DE LA PRESENTE de acuerdo con la Ley Ejecutiva del Estado de New York, que

Rosie S. Dizon

cuyo nombre está suscrito al acta notarial, deposición, certificado de reconocimiento o prueba, era al momento de tomar el mismo NOTARIO PÚBLICO en y para el Estado de New York debidamente comisionado, juramentado y calificado para actuar como tal; que de acuerdo con la ley, una comisión o un certificado de este carácter oficial, con su firma autógrafa ha sido presentada en mi oficina; que al momento de tomar tal prueba, reconocimiento o juramento, estaba debidamente autorizado para tomar el mismo; que estoy bien familiarizado con la escritura de tal NOTARIO PÚBLICO o he comparado la firma en el instrumento anexo con la firma autógrafa depositada en mi oficina, y creo que tal firma es genuina.

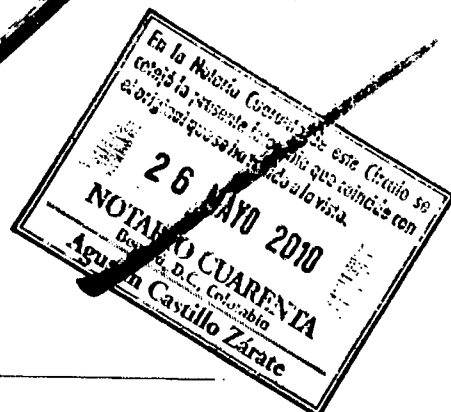
COMO TESTIGO DE LO MISMO, he fijado al presente mi firma y mi sello oficial este

30 de Octubre de 2001

TARIFA PAGADA \$3.00

(Firma)

Oficial del Condado y Oficial de la Corte Suprema, Condado de New York





GAVIRI A

81

ORGANIZACIÓN ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCION

Indicativo
Serial 5562241

Datos de la oficina de registro	
Ciudad de destino: Registraduría	Sección: 30
País: COLOMBIA - CUNDINAMARCA - BOGOTÁ D.C.	Corregimiento: Inspección de Policía
Código: 9999	
Notaria: 32	
Apellidos y nombres completos: CASTRO DUQUE RAMIRO	
Documento de identificación (Clase y número): C.C. No. 170322 DE BOGOTÁ	
Sexo (en Letras): MASCULINO	
Datos de la defunción	
Lugar de la Defunción: País - Departamento - Municipio - Corregimiento No. Inspección de Policía: COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.	
Fecha de la defunción: Año 2004 Mes 10 Día 30 Hora 04:10 PM	
Número de certificado de defunción: A. 2094375	
Juzgado que profiere la sentencia: Presunción de muerte	
Documento presentado: Año Mes Día	
Fecha de la sentencia: Año Mes Día	
Autorización judicial: ☐	
Certificado Médico: ☒	
Nombre y cargo del funcionario: ANDRES DIAZ CAMPOS	
R.M. No. 79982662	
Datos del denunciante	
Apellidos y nombres completos: EDGAR DAVID REGINO H.	
Documento de identificación (Clase y número): C.C. No. 15.030.154 DE LORICA CORDOBA	
Primer testigo	
Apellidos y nombres completos: BLANCO LUQUE	
Documento de identificación (Clase y número):	
Firma:	
Segundo testigo	
Apellidos y nombres completos:	
Documento de identificación (Clase y número):	
Firma:	
Fecha de inscripción: Año 2004 Mes 1 Día 02	
Nombre y cargo del funcionario que inscribe: BLANCO LUQUE	
Firma: NOTARIO JUAN RESTREPO	
Espacio para Nota:	
Padres: ALFONSO CASTRO MERCEDES RIQUE	

NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C. Colombia
Agustín Castillo Zárate
3 SET. 2008
La copia que se le entrega de este libro se la copia que no cambia la vista.

OTARIA 32

IRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleazar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TRICENTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativa número: 55.622.47
que expido en la ciudad de Bogotá D.C., hoy 17 NOV 2004

NOTARIA 32 DEL CIRCULO
BOGOTA D.C.
SECRETARIO DELEGADO
NELSON FLOREZ O.
SECRETARIO DELEGADO PARA COPIAS
DECRETO 1884 DE 1996

En la Notaría Cuarenta
cotejó la presente fotocopia que coincide con
la copia que se ha tenido a la vista
03 SEP. 2008
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate



No. 10-109361-00000-0000

Fecha: 2010-09-03 17:15:38

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve. 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 81

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONESPATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes.

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐Incompleta ☐PATENTE DE INVENCION PCT ☐MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una PCT

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐Incompleta ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐Incompleta ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	10 109361
	Solicitud internacional	PCT/US2009/033296
	Fecha inicio fase nacional	08/09/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

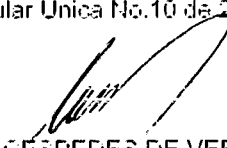
№ 1 2029

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 29 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIC CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha **17 SET. 2010**
adpa11