

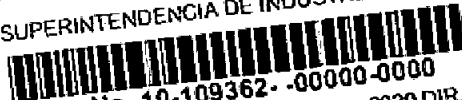


SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



INVENTARIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109362-00000-0000

Fecha: 2010-09-03 17:17:47
Tra. 11 PATENTE IYI
Act. 411 PRESENTACION

Dap. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 109

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA FASE NACIONAL

10-109362

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

PRODUCTO DE CUIDADO EUCAL Y METODOS DE USO Y FABRICACION DEL

MISMO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

COLGATE - PALMOLIVE COMPANY

DOMICILIO

NUEVA YORK, NY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. BOGOTÁ, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109362- -00000-0000

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Fecha: 2010-09-03 17:17:47
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 109

ción

FORMULARIO 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, US.

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: Michael PRENCIPE, Diane CUMMINS, Ravi SUBRAMANYAM, Richard J. SULLIVAN, Ralph Peter SANTARPIA, Sarita V. MELLO, Lynette ZAIDEL, Suman K. CHOPRA, Qin WANG, Gary Edward TAMBS, Virginia Monsul BARNES, Donghui WU, Andre M. MORGAN, Rajnish KOHLI, Richard Scott ROBINSON, Sergio LEITE, Eric A. SIMON,

Dirección: 39 Spruce Street, Princeton Junction, NJ 08550, US; 501 Binghampton Lane, Livingston, NJ 07039, US; 19 Doyle Lane, Belle Mead, NJ 08502, US; 26 Brittany Court, Atlantic Highlands, NJ 07716, US; 71 Woodbury Road, Edison, NJ 08820, US; 304 Holland Drive, Somerset, NJ 08873, US; 510 Cranford Avenue, Cranford, NJ 07016, US; 6 Trotter Court, Monroe, NJ 08831, US; 50 Monica Way, Monmouth Junction, NJ 08852, US; 41 Beverly Drive, Belle Mead, NJ 08502, US; 115 Back Brook Road, Ringoes, NJ 08551, US; 3 Hughes Road, Bridgewater, NJ 08807, US; 11 Abbington Lane, Robbinsville, NJ 08691, US; 15 Joshua Drive Hillsborough, NJ 08844, US; 51 Ketchum Road, Belle Mead, NJ 08502, US; 17 Standford Drive, Kendall Park, NJ 08824, US; 280 Michael J. Smith Court, Somerset, NJ 08873, US (respectivamente).

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/US2008/058715

Fecha

28.03.2008

Publicación Internacional No

WO 2009/099455 A1

Fecha

13.08.2009

6 Título (54): PRODUCTO DE CUIDADO BUCAL Y METODOS DE USO Y FABRICACION DEL MISMO

7 Clasificación Internacional (51): A61K 8/44, A61K 31/198 A61P 1/02

8 Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒

NO ☐

US

08.02.2008

61/027,432

US

08.02.2008

61/027,420

US

08.02.2008

61/027,431

9 Comprobante de pago No. 10-64.401; 10-51.017; 10-67.705; 10-67.726

Fecha 03-09-2010

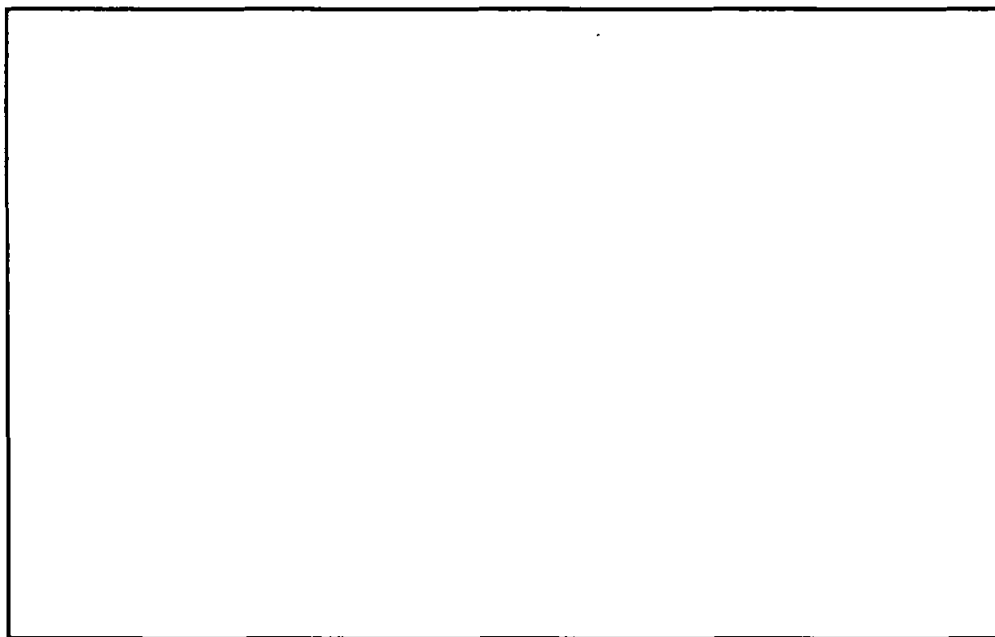
2

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 \$ 832.000 (32*\$26.000).

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA: 
C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

1138423

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 64,401
FECHA : AGOSTO 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109362- -00000-0000

Fecha: 2010-09-03 17:17:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evt: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 109

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Gr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	90662503	04/08/2010	49,625,600.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

1138424

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 200176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 51,017
FECHA : JUNIO 24 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-109362-00000-0000
Fecha: 2010-09-03 17:17:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evs: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 109

==== CONSIGNACION ====

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vº. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	90662292	23/06/2010	41,750,500.00

==== CONCEPTO ====

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	520,000.00
		TOTAL :	520,000.00

SON: QUINIENTOS VEINTE 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.

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 67,705
FECHA : AGOSTO 18 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109362- -00000-0000

Fecha: 2010-09-03 17:17:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Faltos: 109

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Gr. PAGO
ERICARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	325652493	13/09/2010	35,214,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL DE CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : 8
			52,000.00
			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.

117942

6

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 67,726
FECHA : AGOSTO 18 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109362- -00000-0000

Fecha: 2010-09-03 17:17:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evt: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folia: 109

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	M. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325-52493	10/09/2010	35,200,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	DETALLE	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	250,000.00
		TOTAL :	250,000.00

SON: DOSCIENTOS SESENTA 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.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)
(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 August 2009 (13.08.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/099455 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 8/44 (2006.01) A61K 31/198 (2006.01)
A61K 8/46 (2006.01) A61P 1/02 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2008/058715

(22) International Filing Date:

28 March 2008 (28.03.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/027,432 8 February 2008 (08.02.2008) US
61/027,420 8 February 2008 (08.02.2008) US
61/027,431 8 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): PRENCIPE, Michael [US/US]; 39 Spruce Street, Princeton Junction, NJ 08550 (US). CUMMINS, Diane [GB/US]; 501 Binghampton Lane, Livingston, NJ 07039 (US). SUBRAMANYAM, Ravi [US/US]; 18 Doyle Lane, Belle Mead, NJ 08502 (US). SULLIVAN, Richard, J. [US/US]; 26 Brittany Court, Atlantic Highlands, NJ 07716 (US). SANTARPIA, Ralph, Peter [US/US]; 71 Woodbury Road, Edison, NJ 08820 (US). MELLO, Sarita, V. [BR/US]; 304 Holland Drive, Somerset, NJ 08873 (US). ZAIDEL, Lynette [US/US]; 510 Cranford Avenue, Cranford, NJ 07016 (US). CHOPRA, Suman, K. [US/US]; 6 Trotter Court, Monroe, NJ 08831 (US). WANG, Qin [US/US]; 50 Monica Way, Monmouth Junction, NJ 08852 (US). TAMBS, Gary, Edward [US/US]; 41 Beverly Drive, Belle Mead, NJ 08502 (US). BARNES, Virginia, Mon-sul [US/US]; 115 Back Brook Road, Ringoes, NJ 08551

(US). WU, Donghui [US/US]; 3 Hughes Road, Bridgewater, NJ 08807 (US). MORGAN, Andre, M. [US/US]; 11 Abbington Lane, Robbinsville, NJ 08691 (US). KOHLI, Rajnish [GB/US]; 15 Joshua Drive, Hillsborough, NJ 08844 (US). ROBINSON, Richard, Scott [US/US]; 51 Ketchum Road, Belle Mead, NJ 08502 (US). LEITE, Sergio [BR/US]; 17 Stamford Drive, Kendall Park, NJ 08824 (US). SIMON, Eric, A. [US/US]; 280 Michael J. Smith Court, Somerset, NJ 08873 (US).

(74) Agent: PARK, Ellen, K.; Colgate- Palmolive Company, 909 River Road, PO Box 1343, Piscataway, NJ 08854 (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, BR, 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, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, 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))

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

(57) Abstract: This invention relates to oral care compositions comprising an effective amount of a basic amino acid in free or salt form, together with an anionic surfactant, and to methods of using and of making such compositions.

WO 2009/099455 A1



(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 8/44 (2006.01) A61K 31/198 (2006.01)
A61K 8/46 (2006.01) A61P 1/02 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(21) Numero de Solicitud Internacional:

PCT/US2008/058715

(22) Fecha de Presentación Internacional:

28 de marzo de 2008 (28.03.2008)

(25) Lenguaje de entrega: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:

61/027,432 08 de febrero de 2008 (08.02.2008) EU
61/027,420 08 de febrero de 2008 (08.02.2008) EU
61/027,431 08 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).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (solo para los Estados Unidos): PRENCIPE, Michael [EU/EU]; 39 Spruce Street, Princeton Junction, NJ 08550 (EU). CUMMINS, Diane [GB/EU]; 501 Binghampton Lane, Livingston, NJ 07039 (EU). SUBRAMANYAM, Ravi [EU/EU]; 19 Doyle Lane, Belle Mead, NJ 08502 (EU). SULLIVAN, Richard, J. [EU/EU]; 26 Brittany Court, Atlantic Highlands, NJ 07716 (EU). SANTARPIA, Ralph, Peter [EU/EU]; 71 Woodbury Road, Edison, NJ 08820 (EU). MELLO, Sarita, V. [BR/EU]; 304 Holland Drive, Somerset, NJ 08873 (EU). ZAIDEL, Lynette [EU/EU]; 510 Cranford Avenue, Cranford, NJ 07016 (EU). CHOPRA, Suman, K. [EU/EU]; 6 Trotter Court, Monroe, NJ 08831 (EU). WANG, Qin

[EU/EU]; 50 Monica Way, Monmouth Junction, NJ 08852 (EU). TAMBS, Gary, Edward [EU/EU]; 41 Beverly Drive, Belle Mead, NJ 08502 (EU). BARNES, Virginia, Monsul [EU/EU]; 115 Back Brook Road, Ringoes, NJ 08551 (EU). WU, Donghui [EU/EU]; 3 Hughes Road, Bridgewater, NJ 08807 (EU). MORGAN, Andre, M. [EU/EU]; 11 Abbington Lane, Robbinsville, NJ 08691 (EU). KOHLI, Rajnish [GB/EU]; 15 Joshua Drive Hillsborough, NJ 08844 (EU). ROBINSON, Richard, Scott [EU/EU]; 51 Ketchum Road, Belle Mead, NJ 08502 (EU). LEITE, Sergio [EU/EU]; 17 Standford Drive, Kendall Park, NJ 08824 (EU). SIMON, Eric, A. [EU/EU]; 280 Michael J. Smith Court, Somerset, NJ 08873 (EU).

(74) Agente: PARK, Ellen, K.; Colgate-Palmolive Company, 909 River Road P.O. Box 1343, Piscataway, NJ 08854 (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, BA, BB, BG, BR, 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, LK, LR, 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, SK, SL, 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).

Publicado:

— con el informe internacional de búsqueda (Art. 21(3))

(54) Título: PRODUCTO DE CUIDADO BUCAL Y MÉTODOS DE USO Y FABRICACIÓN DEL MISMO

(57) Resumen: Esta invención se refiere a composiciones de cuidado bucal que comprenden una cantidad efectiva de un aniónico ácido básico en forma libre o de sal, junto con un surfactante aniónico y a métodos de uso y fabricación de dichas composiciones.

**PRODUCTO DE CUIDADO BUCAL Y METODOS DE USO Y FABRICACION DEL
MISMO**

Esta solicitud reivindica el beneficio de E.U.A. No. Ser. 61/027,432 presentada el 8 de febrero 2008, E.U.A. No. Ser. 61/027,431 presentada el 8 de febrero 2008 y E.U.A. No. Ser. 61/027,420 presentada el 8 de febrero 2008, los contenidos de las cuales se incorporan en la presente para referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a composiciones de cuidado bucal que comprenden un aminoácido básico en forma de sal o libre, un tensoactivo aniónico, y agentes adicionales opcionales, y a métodos para usar y hacer estas composiciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La arginina y otros aminoácidos básicos se han propuesto para uso en el cuidado bucal y se cree que tiene beneficios en combatir la formación de la cavidad y la sensibilidad dental. Combinando estos aminoácidos básicos con minerales que tienen beneficios en el cuidado bucal, por ejemplo, fluoruro y calcio, para formar un producto de cuidado bucal que tiene una estabilidad de larga duración aceptable, sin embargo, se ha probado que se enfrentan. En particular, el aminoácido básico puede elevar el pH y facilitar la disociación de iones de calcio que pueden reaccionar con iones de fluoruro para formar un precipitado insoluble. Por otro lado, el pH más alto tiene el potencial de causar irritación. En un pH neutro o pH ácido, sin embargo, un

sistema que utiliza bicarbonato de arginina (que la técnica enseña que es preferido) pueden liberar dióxido de carbono, lleva a hinchado y reventado de los recipientes. Por otro lado, puede esperarse que al reducir el pH hasta condiciones
5 neutras o ácidas reduciría la eficacia de la formulación debido a que la arginina puede formar un complejo arginina-calcio insoluble que tiene la afinidad más pobre para la superficie del diente, y por otro lado que reduciendo el pH se reduciría cualquier efecto que la formulación puede tener
10 en amortiguar el ácido láctico cariogénico en la boca. Parcialmente debido a esta obstaculización de la formulación no dirigida y parcialmente debido a arginina generalmente se aprecia en el arte como una alternativa potencial al fluoruro en vez de un co-activo, hay poca motivación para hacer
15 productos de cuidado bucal que comprenden tanto arginina y fluoruro. Las obstaculizaciones adicionales se colocan potencialmente por la adición de un agente antimicrobiano. La pasta dental basada en arginina comercialmente disponible, tales como ProClude® y DenClude®, por ejemplo, contienen
20 bicarbonato de arginina y carbonato de calcio, pero no fluoruro ni ningún agente antimicrobiano.

Al mismo tiempo, el valor de agentes antimicrobianos, tales como triclosán, en pasta de dientes se ha reconocido por muchos dentistas. Estos agentes sin embargo son un
25 desafío para administrarse en cantidades efectivas al diente y encías, y su solubilidad, la administración y retención en el diente depende de la formulación. Por ejemplo, triclosán (5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)fenol) sólo es ligeramente soluble en agua.

En consecuencia, hay una necesidad para un producto de cuidado bucal estable que proporcione un aminoácido básico, minerales benéficos tales como fluoruro y calcio, actividad mejorada contra la bacteria, y administración mejorada de
5 agentes antimicrobianos.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Se ha descubierto ahora sorprendentemente que un aminoácido básico tal como arginina en combinación con un
10 tensoactivo aniónico puede reducir el enlace de bacterias y formación de biopelícula y adicionalmente aumentar dramáticamente solubilidad, administración, retención y eficacia antibacteriana de un agente antibacteriano tal como triclosán.

15 La invención abarca de esta manera composiciones de cuidado bucal y métodos para usar las mismas que son efectivas para inhibir o reducir la acumulación de placa, niveles reducidos de bacterias que producen ácidos (cariogénicas), diente remineralizado, e inhibir o reducir
20 gingivitis. La invención también abarca composiciones y métodos para limpiar la cavidad bucal y proporciona métodos mejorados para promocionar la salud bucal y/o salud sistémica, incluyendo salud cardiovascular, por ejemplo, al reducir el potencial de infección sistémica por medio de los
25 tejidos bucales.

La invención comprende de esta manera una composición de cuidado bucal (una Composición de la invención), por ejemplo, un dentífrico, que comprende
i. una cantidad efectiva de un aminoácido básico, en forma de
30 sal o libre, por ejemplo, arginina;

ii. una cantidad efectiva de un tensoactivo aniónico, por ejemplo, lauril sulfato de sodio; y un agente adicional seleccionado de uno o más de un agente antibacteriano, por ejemplo, un éter de difenilo halogenado, por ejemplo, triclosán; una cantidad efectiva de una fuente de fluoruro, por ejemplo, una sal de fluoruro soluble; y/o un polímero aniónico, por ejemplo, un copolímero de éter de metil vinilo y anhídrido maleico (PVM/MA). La invención abarca de esta manera en una modalidad una pasta de dientes que comprende una sal de arginina, por ejemplo, clorohidrato de arginina, fosfato de arginina o bicarbonato de arginina; triclosán; un tensoactivo aniónico, por ejemplo, lauril sulfato de sodio; una sal de fluoruro soluble, por ejemplo, monofluorofosfato de sodio o fluoruro de sodio.

En una modalidad, la invención abarca la Composición de la invención (Composición 1.1) que comprende además una partícula, la Composición tiene un RDA de menos de alrededor de 200, por ejemplo, menos de alrededor de 160, por ejemplo, alrededor de 40 hasta alrededor de 140, por ejemplo, que comprende al menos alrededor de 5%, por ejemplo, al menos 20% de una partícula que tiene un d50 menos de alrededor de 5 micrómetros, por ejemplo, sílice que tiene un d50 de alrededor de 3 hasta alrededor de 4 micrómetros o carbonato de calcio precipitado que tiene un d50 de alrededor de 0.5 hasta alrededor de 3 micrómetros.

En modalidades particulares, las Composiciones de la invención están en la forma de un dentífrico que comprende ingredientes adicionales seleccionados de uno o más de agua, abrasivos, tensoactivos, agentes espumantes, vitaminas, polímeros, enzimas, humectantes, espesantes, agentes

antimicrobianos, conservadores, saborizantes, colorantes y/o combinaciones de los mismos.

Sin pretender enlazarse por una teoría particular, se tiene la hipótesis de que un factor importante en el efecto
5 benéfico de arginina es que la arginina y otros aminoácidos básicos pueden metabolizarse por ciertos tipos de bacterias, por ejemplo, *S. sanguis* que no son cariogénicas y que compiten con bacterias cariogénicas tales como *S. mutans*, por la posición en el diente y en la cavidad bucal. Las bacterias
10 arginolíticas puede usar arginina y otros aminoácidos básicos para producir amoniaco, por ello elevando el pH de su ambiente, mientras las bacterias cariogénicas metabolizan el azúcar para producir ácido láctico, que tiende a reducir la placa pH y desmineralizar el diente, al final llevando a
15 cavidades. Se considera que el uso regular de la Composición de la invención, durante el tiempo, llevará a un incremento relativo en las bacterias arginolíticas y una reducción relativa en las bacterias cariogénicas, lo que resulta en un pH de placa más alto, en el efecto de inmunizar el diente
20 contra bacterias cariogénicas y sus efectos perjudiciales. Se considera que este efecto que aumenta el pH puede separarse por mecanismo de y complementario al efecto de fluoruro y promover la remineralización y refuerzo del esmalte del diente.

25 Sin tener en cuenta el mecanismo preciso, sin embargo, se encuentra sorprendentemente que la combinación de fluoruro y un aminoácido básico, por ejemplo, arginina, en un producto de cuidado bucal de acuerdo con modalidades particulares de la presente invención produce beneficios inesperados más allá
30 y cualitativamente diferentes de los que se pueden observar

usando composiciones que comprenden cantidades efectivas de cualquier compuesto en forma separada, para promover la remineralización, reparar lesiones previas a las caries, y aumentar la salud bucal. Por otro lado se ha encontrado que esta acción puede además aumentarse por la adición de un abrasivo de partícula pequeña, que puede actuar para ayudar a llenar los microtúbulos en la dentina.

La presencia de un aminoácido básico en combinación con un tensoactivo aniónico también se encuentra sorprendentemente que reduce la adhesión bacteriana a la superficie del diente.

De particular relevancia para esta invención, el aminoácido básico junto con un tensoactivo aniónico aumenta substancialmente la solubilización, liberación, administración, deposición, y efectividad de agentes activos, por ejemplo agentes antimicrobianos, tales como triclosán.

La reducción en adhesión bacteriana y la administración y retención mejorada de un agente antibacteriano, por ejemplo, triclosán, se aumenta además por la presencia de un polímero aniónico, por ejemplo, un policarboxilato, por ejemplo, PVM/MA. La invención además abarca métodos para (i) reducir o inhibir la formación de caries dentales, (ii) reducir, reparar o inhibir lesiones del esmalte tempranas, por ejemplo, como se detecta por fluorescencia inducida por luz cuantitativa (QLF) o medición de caries eléctrica (ECM), (iii) reducir o inhibir desmineralización y promover remineralización del diente, (iv) reducir la hipersensibilidad del diente, (v) reducir o inhibir gingivitis, (vi) promover el sanado de aftas o cortes en la boca, (vii) reducir niveles de bacterias que producen ácido,

(viii) incrementar niveles relativos de bacterias arginolíticas, (ix) inhibir la formación de biopelícula microbiana en la cavidad bucal, (x) elevar y/o mantener el pH de la placa a niveles de al menos pH 5.5 después de la estimulación del azúcar, (xi) reducir la acumulación de placa, (xii) tratar la sequedad de la boca; (xiii) aumentar la salud sistémica, incluyendo salud cardiovascular, por ejemplo, al reducir el potencial de infección sistémica por medio de los tejidos bucales, (xiv) reducir la erosión del diente, y/o (xv) limpiado y/o blanqueado del diente y limpiar la cavidad bucal, que comprende aplicar la Composición de la invención a la cavidad bucal, por ejemplo, al aplicar la Composición de la invención a la cavidad bucal de un paciente que necesita del mismo.

15

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La invención comprende de esta manera una composición de cuidado bucal (Composición 1.0) que comprende

- i. una cantidad efectiva de un aminoácido básico, por ejemplo, arginina, en forma de sal o libre;
- ii. un tensoactivo aniónico, por ejemplo, lauril sulfato de sodio; y
- iii. un agente adicional seleccionado de uno o más de una cantidad efectiva de unos agentes activos, por ejemplo, un agente antimicrobiano, por ejemplo, triclosán; una cantidad efectiva de una fuente de fluoruro, por ejemplo, una sal de fluoruro soluble; y/o un polímero aniónico, por ejemplo, un copolímero de éter de metil vinilo y anhídrido maleico; por ejemplo cualesquiera de las siguientes composiciones:

1.0.1. Composición 1.0 en donde el aminoácido básico es arginina, lisina, citruleno, ornitina, creatina, histidina, ácido diaminobutanoico, ácido diaminopropiónico, sales de los mismos y/o combinaciones de los mismos.

5 1.0.2. Composición 1.0 o 1.0.1 en donde el aminoácido básico tiene la configuración L.

1.0.3. Cualesquiera de las composiciones precedentes se proporcionan en la forma de una sal de un di- o tri-péptido que comprende el aminoácido básico.

10 1.0.4. Cualesquiera de las composiciones precedentes en donde el aminoácido básico es arginina.

1.0.5. Cualesquiera de las composiciones precedentes en donde el aminoácido básico es arginina L.

1.0.6. Cualesquiera de las composiciones precedentes en
15 donde el aminoácido básico está parcialmente o completamente en forma de sal.

1.0.7. Composición 1.0.6 en donde el aminoácido básico es fosfato de arginina.

1.0.8. Composición 1.0.6 en donde el aminoácido básico
20 está en la forma de clorohidrato de arginina.

1.0.9. Composición 1.0.6 en donde el aminoácido básico es sulfato de arginina.

1.0.10. Composición 1.0.6 en donde el aminoácido básico es bicarbonato de arginina.

25 1.0.11. Cualesquiera de las composiciones precedentes en donde una sal del aminoácido básico se forma in situ en la formulación por neutralización del aminoácido básico con un ácido o una sal de un ácido.

1.0.12. Cualesquiera de las composiciones precedentes en
30 donde la sal del aminoácido básico se forma por

neutralización del aminoácido básico para formar una mezcla previa antes de la combinación con la sal de fluoruro.

1.0.13. Cualesquiera de las composiciones precedentes en donde el aminoácido básico está presente en una cantidad que
5 corresponde a alrededor de 0.1 hasta alrededor de 20%, por ejemplo, alrededor de 1% en peso hasta alrededor de 10% en peso, por ejemplo alrededor de 3% hasta alrededor de 10% del peso total de la composición, el peso del aminoácido básico se calcula como forma base libre.

10 1.0.14. Composición 1.0.11 en donde el aminoácido básico está presente en una cantidad de alrededor de 7.5% en peso del peso total de la composición.

1.0.15. Composición 1.0.11 en donde el aminoácido básico está presente en una cantidad de alrededor de 5% en peso del
15 peso total de la composición.

1.0.16. Composición 1.0.11 en donde el aminoácido básico está presente en una cantidad de alrededor de 3.75% en peso del peso total de la composición.

1.0.17. Composición 1.0.11 en donde el aminoácido básico
20 está presente en una cantidad de alrededor de 1.5% en peso del peso total de la composición.

1.0.18. Cualesquiera de las composiciones precedentes en donde la sal de fluoruro es fluoruro estanoso, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato de sodio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluoruro de amina (por ejemplo, N'-octadeciltrimetilendiamina-N,N,N'-
25 tris(2-etanol)-difluorurohidrato), fluoruro de amonio, fluoruro de titanio, hexafluorosulfato, y combinaciones de los mismos.

1.0.19. Cualesquiera de las composiciones precedentes en donde la sal de fluoruro es un fluorofosfato.

1.0.20. Cualesquiera de las composiciones precedentes en donde la sal de fluoruro es monofluorofosfato de sodio.

5 1.0.21. Cualesquiera de las composiciones precedentes donde la sal de fluoruro es fluoruro de sodio.

1.0.22. Cualesquiera de las composiciones precedentes en donde la sal de fluoruro está presente en una cantidad de alrededor de 0.01% en peso hasta alrededor de 2% en peso del
10 peso total de la composición.

1.0.23. Cualesquiera de las composiciones precedentes en donde la sal de fluoruro proporciona ión de fluoruro en una cantidad de alrededor de 0.1 hasta alrededor de 0.2% en peso del peso total de la composición.

15 1.0.24. Cualesquiera de las composiciones precedentes en donde la sal de fluoruro soluble proporciona ión de fluoruro en una cantidad desde alrededor de 50 hasta alrededor de 25,000 ppm.

1.0.25. Cualesquiera de las composiciones precedentes que
20 es un lavado bucal que tiene 100 hasta alrededor de 250 ppm de ión de fluoruro disponible.

1.0.26. Cualesquiera de las composiciones precedentes que es un dentífrico que tiene alrededor de 750 hasta alrededor de 2000 ppm de ión de fluoruro disponible.

25 1.0.27. Cualesquiera de las composiciones precedentes en donde la composición comprende alrededor de 750 hasta alrededor de 2000 ppm de ión de fluoruro.

1.0.28. Cualesquiera de las composiciones precedentes en donde la composición comprende alrededor de 1000 hasta
30 alrededor de 1500 ppm de ión de fluoruro.

1.0.29. Cualesquiera de las composiciones precedentes en donde la composición comprende alrededor de 1450 ppm de ión de fluoruro.

5 1.0.30. Cualesquiera de las composiciones precedentes en donde el pH es de alrededor de 6 hasta alrededor de 9, por ejemplo, alrededor de 6.5 hasta alrededor de 7.4 o alrededor de 7.5 hasta alrededor de 9.

1.0.31. Cualesquiera de las composiciones precedentes en donde el pH es de alrededor de 6.5 hasta alrededor de 7.4.

10 1.0.32. Cualesquiera de las composiciones precedentes en donde el pH es de alrededor de 6.8 hasta alrededor de 7.2.

1.0.33. Cualesquiera de las composiciones precedentes en donde el pH es aproximadamente neutro.

15 1.0.34. Cualesquiera de las composiciones precedentes que comprende además un abrasivo o partícula.

1.0.35. La composición inmediatamente precedente en donde el abrasivo o material en partículas se selecciona de bicarbonato de sodio, fosfato de calcio (por ejemplo, dihidrato de fosfato de dicalcio), sulfato de calcio, 20 carbonato de calcio (por ejemplo, carbonato de calcio precipitado), sílice (por ejemplo, sílice hidratado), óxido de hierro, hidroxiapatita, óxido de aluminio, perlita, partículas plásticas, por ejemplo, polietileno, y combinaciones de los mismos.

25 1.0.36. La composición inmediatamente precedente en donde el abrasivo o material en partículas se selecciona de un fosfato de calcio (por ejemplo, dihidrato de fosfato de dicalcio), sulfato de calcio, carbonato de calcio precipitado, sílice (por ejemplo, sílice hidratado), y 30 combinaciones de los mismos.

1.0.37. Cualesquiera de las composiciones precedentes que comprende un abrasivo en una cantidad de alrededor de 15% en peso hasta alrededor de 70% en peso del peso total de la composición.

- 5 1.0.38. Cualesquiera de las composiciones precedentes que comprende una fracción de abrasivo de partícula pequeña de al menos alrededor de 5% que tiene un d50 de menos de alrededor de 5 micrómetros.

1.0.39. Cualesquiera de las composiciones precedentes que
10 tiene un RDA de menos de 150, por ejemplo, alrededor de 40 hasta alrededor de 140.

1.0.40. Cualesquiera de las composiciones precedentes que comprende además un agente anti-sarro.

1.0.41. Cualesquiera de las composiciones precedentes que
15 comprende además un agente anti-sarro que es un polifosfato, por ejemplo, pirofosfato, tripolifosfato, o hexametafosfato, por ejemplo, en forma de sal de sodio.

1.0.42. Cualesquiera de las composiciones precedentes en donde el tensoactivo aniónico se selecciona de

20 a. sales solubles en agua de monosulfatos de monoglicéridos superiores de ácido graso (por ejemplo, la sal de sodio del monoglicéridos monosulfatado de ácidos grasos de aceite de coco hidrogenado tales como taurato de N-metil N-cocoil de sodio, sulfato de sodio cocomo-glicérido),

25 b. sulfatos de alquilo superiores, por ejemplo, lauril sulfato de sodio,

c. sulfatos de alquil éter 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 donde m es 6-16, por ejemplo, 10, n es 1-6, por ejemplo, 2, 3 ó 4, y X es Na o K

(por ejemplo sulfato lauret-2 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. sulfonatos alquil arilo superiores (tales como sulfonato
de sodio dodecil benceno (sulfonato de sodio lauril
5 benceno)),

e. sulfoacetatos de alquilo superiores (tales como
sulfoacetato de sodio laurilo (sulfoacetato de dodecil
sodio), ésteres de ácido graso superiores de 1,2 dihidroxi
propan sulfonato, sulfocolaurato (N-2-etil laurato potasio
10 sulfoacetamida) y sarcosinato de sodio laurilo),

f. y mezclas de los mismos.

Por "alquilo superior" se entiende, por ejemplo, alquilo
C₆₋₃₀. En modalidades particulares, el tensoactivo aniónico se
selecciona de lauril sulfato de sodio y sulfato de sodio éter
15 laurilo.

1.0.43. Cualesquiera de las composiciones precedentes en
donde el tensoactivo aniónico se selecciona de lauril sulfato
de sodio, sulfato de sodio éter laurilo, y mezclas de los
mismos.

20 1.0.44. Cualesquiera de las composiciones precedentes en
donde el tensoactivo aniónico está presente en una cantidad
desde alrededor de 0.3% hasta alrededor de 4.5% en peso.

1.0.45. Cualesquiera de las composiciones precedentes
adicionalmente que comprende tensoactivos seleccionados de
25 tensoactivos catiónicos, zwitteriónicos, y no iónicos, y
mezclas de los mismos.

1.0.46. Cualesquiera de las composiciones precedentes que
comprende además al menos un humectante.

1.0.47. Cualesquiera de las composiciones precedentes que comprende además al menos un humectante seleccionado de glicerina, sorbitol y combinaciones de los mismos.

1.0.48. Cualesquiera de las composiciones precedentes que
5 comprende además xilitol.

1.0.49. Cualesquiera de las composiciones precedentes que comprende además al menos un polímero.

1.0.50. Cualesquiera de las composiciones precedentes que
comprende además al menos un polímero seleccionado de
10 polietilen glicoles, copolímeros de ácido polivinilmetil éter
maléico, polisacáridos (por ejemplo, derivados de celulosa,
por ejemplo carboximetil celulosa, o gomas de polisacárido,
por ejemplo goma xantana o goma de carragenina), y
combinaciones de los mismos.

15 1.0.51. Cualesquiera de las composiciones precedentes que
comprende además tiras o fragmentos de goma.

1.0.52. Cualesquiera de las composiciones precedentes que
comprende además saborizantes, fragancia y/o colorantes.

1.0.53. Cualesquiera de las composiciones precedentes que
20 comprende además agua.

1.0.54. Cualesquiera de las composiciones precedentes que
comprende además un agente antibacteriano seleccionado de
éter de difenilo halogenado (por ejemplo, triclosán),
extractos de hierbas y aceites esenciales (por ejemplo,
25 extracto de romero, extracto de té, extracto de magnolia,
timol, mentol, eucalipto, geraniol, carvacrol, citral,
hinocitol, catecol, metil salicilato, galato de
epigalocatequina, epigalocatequina, ácido gálico, extracto de
miswak, extracto de cambrón marino), antisépticos de
30 bisguanida (por ejemplo, clorhexidina, alexidina o

octenidina), compuestos de amonio cuaternarios (por ejemplo, cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de benzalconio, cloruro de tetradecilpiridinio (TPC), cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC)), antisépticos fenólicos, 5 hexetidina, octenidina, sanguinarina, yoduro de povidona, delmopinol, salifluor, iones de metal (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, peroxiborato 10 de sodio amortiguado o peroxicarbonato), ácido ftálico y sus sales, ácido monoperftálico y sus sales y ésteres, estearato ascórbico, oleoil sarcosina, sulfato de alquilo, sulfosuccinato de dioctilo, salicilanilida, bromuro de domifeno, delmopinol, octapinol y otros derivados de 15 piperidino, preparaciones de nicina, sales de clorito; y mezclas de cualesquiera de los anteriores.

1.0.55. Cualesquiera de las composiciones precedentes que comprende además un compuesto anti-inflamatorio, por ejemplo, un inhibidor de al menos uno de los factores pro- 20 inflamatorios del hospedero seleccionado de metaloproteinasas de matriz (MMP's), ciclooxigenasas (COX), PGE₂, interleucina 1 (IL-1), Enzima que convierte IL-1 β (ICE), factor de crecimiento β 1 transformante (TGF- β 1), sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS), hialuronidasa, catepsinas, factor 25 kappa B nuclear (NF- κ B), y Cinasa Asociada con el Receptor IL-1 (IRAK), por ejemplo, seleccionado de aspirina, ketorolaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, aspirina, cetoprofeno, piroxicam, ácido meclofenámico, ácido nordihidroguaiarético, y mezclas de los 30 mismos.

23

1.0.56. Cualesquiera de las composiciones precedentes que comprende además un antioxidante, por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste de Co-enzima Q10, PQQ, Vitamina C, Vitamina E, Vitamina A, anetol-ditiotona, y mezclas de los mismos.

1.0.57. Cualesquiera de las composiciones precedentes en donde el anti-bacteriano es pobremente soluble, por ejemplo, no más soluble que triclosán.

1.0.58. Cualesquiera de las composiciones precedentes que comprende además triclosán.

1.0.59. Cualesquiera de las composiciones precedentes que comprende además triclosán y xilitol.

1.0.60. Cualesquiera de las composiciones precedentes que comprende además triclosán, xilitol, y carbonato de calcio precipitado.

1.0.61. Cualesquiera de las composiciones precedentes que comprende además triclosán y una fuente de ión Zn^{2+} (por ejemplo, citrato de zinc).

1.0.62. Cualesquiera de las composiciones precedentes que comprende además un agente antibacteriano en una cantidad de alrededor de 0.01 hasta alrededor de 5% en peso del peso total de la composición.

1.0.63. Cualesquiera de las composiciones precedentes que comprende además triclosán en una cantidad de alrededor de 0.01 hasta alrededor de 1% en peso del peso total de la composición.

1.0.64. Cualesquiera de las composiciones precedentes que comprende además triclosán en una cantidad de alrededor de 0.3% del peso total de la composición.

1.0.65. Cualesquiera de las composiciones precedentes que comprende además triclosán y una fuente de ión Zn^{2+} por ejemplo, citrato de zinc.

1.0.66. Cualesquiera de las composiciones precedentes que
5 comprende además un agente blanqueador.

1.0.67. Cualesquiera de las composiciones precedentes que comprende además un agente blanqueador seleccionado de un activo blanqueador seleccionado del grupo que consiste de peróxidos, cloritos de metal, perboratos, percarbonatos,
10 peroxiácidos, hipocloritos, y combinaciones de los mismos.

1.0.68. Cualesquiera de las composiciones precedentes que comprende además peróxido de hidrógeno o una fuente de peróxido de hidrógeno, por ejemplo, peróxido de urea o una sal o complejo de peróxido (por ejemplo, tales como
15 peroxifosfato, peroxicarbonato, perborato, peroxisilicato, o sales de persulfato; por ejemplo peroxifosfato de calcio, perborato de sodio, peróxido de carbonato de sodio, peroxifosfato de sodio, y persulfato de potasio), o complejos de polímero de peróxido de hidrógeno tales como complejos de
20 polímero de polivinil pirrolidona-peróxido de hidrógeno.

1.0.69. Cualesquiera de las composiciones precedentes que comprende además un agente que interfiere con o previene el enlace de bacterias, por ejemplo, solbrol o quitosán.

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

1.0.71 Cualesquiera de las composiciones precedentes que
30 comprende además una sal de calcio soluble, por ejemplo,

25

seleccionado de sulfato de calcio, cloruro de calcio, nitrato de calcio, acetato de calcio, lactato de calcio, y combinaciones de los mismos.

1.0.72. Cualesquiera de las composiciones precedentes que
5 comprende además una sal de potasio fisiológicamente aceptable, por ejemplo, nitrato de potasio o cloruro de potasio, en una cantidad efectiva que reduce la sensibilidad dental.

1.0.73. Cualesquiera de las composiciones precedentes que
10 comprende además desde alrededor de 0.1% hasta alrededor de 7.5% de una sal de potasio fisiológicamente aceptable, por ejemplo, nitrato de potasio y/o cloruro de potasio.

1.0.74. Cualesquiera de las composiciones precedentes que
es una pasta de dientes que comprende una sal de arginina,
15 por ejemplo, clorohidrato de arginina, fosfato de arginina o bicarbonato de arginina; triclosán; un tensoactivo aniónico, por ejemplo, lauril sulfato de sodio; y una sal de fluoruro soluble, por ejemplo, monofluorofosfato de sodio o fluoruro de sodio.

20 1.0.75. Cualesquiera de las composiciones precedentes efectivas durante la aplicación a la cavidad bucal, por ejemplo, con cepillado, para (i) reducir o inhibir la formación de caries dentales, (ii) reducir, reparar o inhibir lesiones pre-cariosas del esmalte, por ejemplo, como se
25 detecta por fluorescencia inducida por luz cuantitativa (QLF) o medición de caries eléctrica (ECM), (iii) reducir o inhibir desmineralización y promover remineralización del diente, (iv) reducir la hipersensibilidad del diente, (v) reducir o inhibir gingivitis, (vi) promover el sanado de aftas o cortes
30 en la boca, (vii) reducir niveles de bacterias que producen

76

ácido, (viii) incrementar los niveles relativos de bacterias arginolíticas, (ix) inhibir la formación de biopelícula microbiana en la cavidad bucal, (x) elevar y/o mantener el pH de la placa a niveles de al menos pH 5.5 después de la
5 estimulación del azúcar, (xi) reducir la acumulación de placa, (xii) tratar, aliviar o reducir la boca seca, (xiii) limpiar el diente y cavidad bucal (xiv) reducir la erosión, (xv) blanquear los dientes, (xvi) inmunizar el diente contra bacterias cariogénicas; y/o (xvii) promover la salud
10 sistémica, incluyendo salud cardiovascular, por ejemplo, al reducir el potencial de infección sistémica por medio de los tejidos bucales.

1.0.76. Una composición obtenida o que se obtiene al combinar los ingredientes como se establece en cualesquiera
15 de las composiciones precedentes.

1.0.77. Cualesquiera de las composiciones precedentes en una forma seleccionada de enjuague bucal, pasta de dientes, gel dental, polvo dental, gel no abrasivo, crema, espuma, rocío bucal, pastilla, comprimidos bucales, implemento
20 dental, y producto de cuidado de mascotas.

1.0.78. Cualesquiera de las composiciones precedentes en donde la composición es pasta de dientes.

1.0.79. Cualesquiera de las composiciones precedentes en donde la composición es una pasta de dientes opcionalmente
25 que comprende además uno o más de uno o más de agua, abrasivos, tensoactivos, agentes espumantes, vitaminas, polímeros, enzimas, humectantes, espesantes, agentes antimicrobianos, conservadores, saborizantes, colorantes y/o combinaciones de los mismos.

27

1.0.80. Cualesquiera de las composiciones precedentes 1.0 - 1.0.78 en donde la composición es un lavado bucal.

1.0.81. Cualesquiera de las composiciones precedentes que comprende además un refrescador del aliento, fragancia o
5 saborizante.

En otra modalidad, la invención abarca la Composición de la invención (Composición 1.1) por ejemplo, de acuerdo con cualesquiera de las composiciones precedentes 1.0 - 1.0.81, que comprende

- 10 i. una cantidad efectiva de una sal de un aminoácido básico;
- ii. una cantidad efectiva de una sal de fluoruro soluble;
- iii. un tensoactivo aniónico, por ejemplo, lauril sulfato de sodio;
- iv. un polímero aniónico, por ejemplo, un copolímero de éter
15 de metil vinilo y anhídrido maleico; y
- v. un agente antibacteriano, por ejemplo, triclosán.

En otra modalidad, la invención abarca la Composición de la invención (Composición 1.2) por ejemplo, de acuerdo con cualesquiera de las composiciones precedentes 1.0 - 1.0.81,
20 que comprende

- i. una cantidad efectiva de una sal de un aminoácido básico;
- ii. un agente antibacteriano, por ejemplo, triclosán;
- iii. una cantidad efectiva de una sal de fluoruro soluble; y
- iv. partícula abrasiva pequeña, tal que la Composición tiene
25 un RDA de menos de alrededor de 160, por ejemplo, alrededor de 40 hasta alrededor de 140, por ejemplo, que comprende al menos alrededor de 5%, por ejemplo, al menos alrededor de 20% de un abrasivo que tiene un d50 menos de alrededor de 5 micrómetros, por ejemplo, sílice que tiene un d50 de
30 alrededor de 3 hasta alrededor de 4 micrómetros.

En otra modalidad, la invención abarca un método (Método 2) para mejorar la salud bucal que comprende aplicar una cantidad efectiva de la composición oral de cualquiera de las modalidades bajo las composiciones 1.0, 1.1, ó 1.2, a la cavidad bucal de un sujeto que necesita del mismo, por ejemplo, un método para

- i. reducir o inhibir la formación de caries dentales,
- ii. reducir, reparar o inhibir lesiones del esmalte tempranas, por ejemplo, como se detecta por fluorescencia inducida por luz cuantitativa (QLF) o medición de caries eléctrica (ECM),
- iii. reducir o inhibir desmineralización y promover remineralización del diente,
- iv. reducir la hipersensibilidad del diente,
- 15 v. reducir o inhibir gingivitis,
- vi. promover el sanado de aftas o cortes en la boca,
- vii. reducir niveles de bacterias que producen ácido,
- viii. incrementar los niveles relativos de bacterias arginolíticas,
- 20 ix. inhibir la formación de biopelícula microbiana en la cavidad bucal,
- x. elevar y/o mantener el pH de la placa a niveles de al menos alrededor de pH 5.5 después de la estimulación del azúcar,
- 25 xi. reducir la acumulación de placa,
- xii. tratar la sequedad de la boca,
- xiii. aumentar la salud sistémica, incluyendo salud cardiovascular, por ejemplo, al reducir el potencial de infección sistémica por medio de los tejidos bucales,
- 30 xiv. blanquear los dientes,

xv. para reducir la erosión del diente,

xvi. inmunizar el diente contra bacterias cariogénicas, y/o

xvii. limpiar los dientes y la cavidad bucal.

La invención comprende además el uso de arginina en la
5 manufactura de la Composición de la invención, por ejemplo,
para uso en cualquiera de las indicaciones establecidas en el
método 2.

La invención además proporciona una composición de
cuidado bucal que comprende un aminoácido básico, en forma de
10 sal o libre, y un tensoactivo aniónico para reducir la
adhesión de bacterias a las superficies del diente en una
cavidad bucal de un sujeto.

La invención además proporciona el uso de un aminoácido
básico, en forma de sal o libre, en una composición de
15 cuidado bucal que comprende un tensoactivo aniónico para
reducir la adhesión de bacteria a las superficies del diente
en una cavidad bucal de un sujeto.

La invención además proporciona el uso de un aminoácido
básico, en forma de sal o libre, para la manufactura de un
20 medicamento el cual incluye un tensoactivo aniónico, para uso
en reducir la adhesión de bacteria a las superficies del
diente en una cavidad bucal de un sujeto.

La invención además proporciona un método para reducir
la adhesión de bacteria a las superficies del diente en una
25 cavidad bucal de un sujeto, el método comprende tratar la
cavidad bucal con una composición de cuidado bucal que
comprende un aminoácido básico, en forma de sal o libre, y un
tensoactivo aniónico.

Puede por lo tanto observarse por el practicante experto
30 en la técnica de cuidado bucal que un efecto técnico

30

sorprendente y ventaja de la adhesión bacteriana reducida a los dientes puede resultar de la formulación y uso, de una composición de cuidado bucal, por ejemplo un dentífrico, de conformidad con uno o más aspectos de la invención, los cuales se dirigen a la provisión de las combinaciones de los componentes activos o ingredientes, y preferiblemente sus cantidades respectivas, dentro de la composición.

Los niveles de ingredientes activos varían basándose en la naturaleza del sistema de administración y el activo particular. Por ejemplo, el aminoácido básico puede presentarse en niveles desde, por ejemplo, alrededor de 0.1 hasta alrededor de 20% en peso (expresado como peso de la base libre), por ejemplo, alrededor de 0.1 hasta alrededor de 3% en peso para un enjuague bucal, alrededor de 1 hasta alrededor de 10% en peso por una pasta de dientes consumida o alrededor de 7 hasta alrededor de 20% en peso por un producto de tratamiento profesional o prescrito. El fluoruro puede estar presente a niveles de, por ejemplo, alrededor de 25 hasta alrededor de 25,000 ppm, por ejemplo alrededor de 25 hasta alrededor de 250 ppm para un enjuague bucal, alrededor de 750 hasta alrededor de 2,000 ppm por una pasta de dientes consumida, o alrededor de 2,000 hasta alrededor de 25,000 ppm por un producto de tratamiento profesional o prescrito. Los niveles de antibacterianos varían similarmente, con los niveles usados en la pasta de dientes por ejemplo, alrededor de 5 hasta alrededor de 15 veces mayor que se usan en enjuague bucal. Por ejemplo, un enjuague bucal de triclosán puede contener, por ejemplo, alrededor de 0.03% en peso triclosán mientras una pasta de dientes de triclosán puede contener, por ejemplo, alrededor de 0.3% en peso triclosán.

Aminoácidos básicos

Los aminoácidos básicos los cuales pueden usarse en las composiciones y métodos de la invención incluyen aminoácidos
5 básicos que no se presentan naturalmente, tales como arginina, lisina, y histidina, pero también cualquier aminoácidos básicos que tiene un grupo carboxilo y un grupo amino en la molécula, los cuales son solubles en agua y se proporcionan en una solución acuosa con un pH de alrededor de
10 7 o más.

En consecuencia, aminoácidos básicos incluyen, pero no se limitan a, arginina, lisina, citruleno, ornitina, creatina, histidina, ácido diaminobutanoico, ácido
15 diaminopropiónico, sales de los mismos o combinaciones de los mismos. En una modalidad particular, los aminoácidos básicos se seleccionan de arginina, citruleno, y ornitina.

En ciertas modalidades, el aminoácido básico es arginina, por ejemplo, l-arginina, o una sal de los mismos.

En algunas modalidades el aminoácido básico comprende al
20 menos un intermediario producido en el sistema de arginina desiminasa. Los intermediarios producidos en el sistema de arginina desiminasa pueden ser útiles en una composición de cuidado bucal para proporcionar neutralización de placa para control de caries y/o prevención. La arginina es un
25 aminoácido básico neutral que puede encontrarse en la cavidad bucal. La arginina en la boca puede utilizarse para ciertas cepas bacterianas de placa dental tales como *S. sanguis*, *S. gordonii*, *S. parasanguis*, *S. rattus*, *S. milleri*, *S. anginosus*, *S. faecalis*, *A. naeslundii*, *A. odonolyticus*, *L.*
30 *cellobiosus*, *L. brevis*, *L. fermentum*, *P. gingivalis*, y *T.*

32

denticola para su supervivencia. Tales organismos pueden perecer en ambiente ácido que puede presentarse en áreas cerradas a la superficie del diente donde las cepas cariogénicas acidogénicas y acidúricas pueden usar azúcares para producir ácidos orgánicos. Así, estas cepas arginolíticas pueden romperse debajo de la arginina hasta amoniaco para proporcionar alcalinidad para supervivencia y, en adición, se agrega solución amortiguadora a la placa y se hace un ambiente hostil para los sistemas cariogénicos.

10 Tales organismos arginolíticos pueden catabolizar la arginina por una enzima celular interna hacia el sistema llamado el "sistema de arginina desiminasa" por ellos los intermediarios en la trayectoria se forman. En esta trayectoria, L-arginina puede romper la L-citrulina y amonio por arginina desiminasa. La L-citrulina puede luego romperse por ornitino transcarbamilasa en la presencia de fosfato inorgánico a L-ornitina y fosfato de carbamilo. La cinasa de carbamato puede luego romper fosfato de carbamilo para formar otra molécula de amoniaco y dióxido de carbono, y en los procesos también forman ATP (adenosina 5'-trifosfato). El ATP puede usarse por las bacterias arginolíticas como una fuente de energía para crecimiento. En consecuencia, cuando se utiliza, el sistema de arginina desiminasa puede proporcionar dos moléculas de amonio.

25 Esto se encuentra, en algunas modalidades, el amoniaco puede ayudar a neutralizar el pH de la placa oral y/o prevenir caries dentales.

La composición de cuidado bucal de algunas modalidades de la presente invención puede incluir intermediarios producidos en el sistema de arginina desiminasa. Tales

30



intermediarios pueden incluir citrulina, ornitina, y fosfato de carbamilo. En algunas modalidades, la otra composición de cuidado incluye citrulina. En algunas modalidades, la composición de cuidado bucal incluye ornitina. En algunas modalidades, la composición de cuidado bucal incluye fosfato de carbamilo. En otras modalidades, la composición de cuidado bucal incluye cualquier combinación de citrulina, ornitina, fosfato de carbamilo, y/o otros intermediarios producidos por el sistema de arginina desiminasa.

10 La composición de cuidado bucal pueden incluir los intermediarios descritos arriba en una cantidad efectiva. En algunas modalidades, la composición de cuidado bucal incluye alrededor de 1 mmol/L hasta alrededor de 10 mmol/intermediario L. En otras modalidades, la composición de cuidado bucal incluye alrededor de 3 mmol/L hasta alrededor de 7 mmol/intermediario L. En otras modalidades, la composición de cuidado bucal incluye alrededor de 5 mmol/intermediario L.

Las Composiciones de la invención se intentan para uso tópico en la boca y así las sales para uso en la presente invención deberán ser seguras para cada uso, en las cantidades y concentraciones proporcionadas. Las sales adecuadas incluyen sales conocidas en el arte para ser sales farmacéuticamente aceptables se consideran generalmente fisiológicamente aceptables en las cantidades y concentraciones proporcionadas. Las sales fisiológicamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos orgánicos o inorgánicos o bases farmacéuticamente aceptables, por ejemplo las sales de adición ácida formadas por ácidos los cuales forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo,

clorohidrato o sal de bromuro, y las sales de adición de base
formadas por bases las cuales forman un catión
fisiológicamente aceptable, por ejemplo aquellas derivadas de
metales alcalinos tales como potasio y sodio o metales
5 alcalinotérreos tales como calcio y magnesio. Las sales
fisiológicamente aceptables pueden obtenerse usando
procedimientos estándar conocidos en el arte, por ejemplo,
por hacer reaccionar un compuesto suficientemente básico tal
como una amina con un ácido adecuado proporcionando un anión
10 fisiológicamente aceptable.

En diversas modalidades, el aminoácido básico está
presente en una cantidad de alrededor de 0.5% en peso hasta
alrededor de 20% en peso del peso total de la composición,
alrededor de 1% en peso hasta alrededor de 10% en peso del
15 peso total de la composición, por ejemplo alrededor de 1.5%
en peso, 3.75% en peso, 5% en peso, o 7.5% en peso del peso
total de la composición.

RDA: RDA es una abreviatura para la abrasión de dentina
radioactiva, una medición relativa de abrasividad.
20 Típicamente, los dientes extraídos de humano o vaca se
irradia en un flujo de neutrones, montado en metilmetacrilato
(pegamento de huesos), se despoja del esmalte, se inserta en
una maquina de cepillado, el cepillado por los estándares de
la Asociación Dental Americana (ADA) (referencia al cepillado
25 de los dientes, 150g presión, 1500 trazos, 4-hasta-1 mezcla
espesa de pasta de dientes-agua). La radioactividad del
enjuague de agua luego se mide y se registra. Para el control
experimental, la prueba se repitió con un ADA de referencia
de la pasta de dientes hecha de pirofosfato de calcio, con

75

esta medición se da un valor de 100 hasta calibrar la escala relativa.

Fuente de ión de fluoruro

5 Las composiciones de cuidado bucal pueden además incluir una o más fuentes de ión de fluoruro, por ejemplo, sales de fluoruro solubles. Una amplia variedad de materiales que proporcionan el ión de fluoruro pueden emplearse como fuentes de fluoruro solubles en las composiciones presentes. Los
10 ejemplos de materiales adecuados que proporcionan el ión de fluoruro se encontraron en la patente de E.U.A. No. 3,535,421, a Briner et al.; Patente de E.U.A. No. 4,885,155, a Parran, Jr. et al. y Patente de E.U.A. No. 3,678,154, a Widder et al., se incorpora en la presente para referencia.

15 Las fuentes de ión de fluoruro representativas incluyen, pero no se limitan a, fluoruro estanoso, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato de sodio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluoruro de amina, fluoruro de amonio, y combinaciones de los mismos.
20 En ciertas modalidades la fuente de ión de fluoruro incluye fluoruro estanoso, fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio así como mezclas de los mismos.

En ciertas modalidades, la composición de cuidado bucal de la invención también pueden contener una fuente de iones
25 de fluoruro o ingrediente que proporciona flúor en cantidades suficientes para suministrar alrededor de 25 ppm hasta alrededor de 25,000 ppm de ión de fluoruro, generalmente al menos alrededor de 500 ppm, por ejemplo, 500 hasta 2000 ppm, por ejemplo, 1000 - 1600 ppm, por ejemplo, alrededor de 1450
30 ppm. El nivel apropiado de fluoruro depende de la aplicación

76

particular. Un lavado bucal, por ejemplo, debería típicamente tener 100-250 ppm fluoruro. Una pasta de dientes para uso de consumo general debería típicamente tener 1000-1500 ppm, con pasta de dientes pediátrica que tiene algo menos. Un
5 dentífrico o cubierta para aplicación profesional tendrá tanto como alrededor de 5,000 o aún alrededor de 25,000 ppm fluoruro.

Fuente de ión de fluoruro pueden agregarse a las Composiciones de la invención a un nivel de alrededor de
10 0.01% en peso hasta alrededor de 10% en peso en una modalidad o alrededor de 0.03% en peso hasta alrededor de 5% en peso, y en otra modalidad alrededor de 0.1% en peso hasta alrededor de 1% en peso por el peso de la composición en otra modalidad. Los pesos de sales de fluoruro para proporcionar
15 el nivel apropiado de ión de fluoruro varían obviamente con base en el peso del contra ión en la sal.

Abrasivos

Las Composiciones de la invención pueden comprender un
20 abrasivo de fosfato de calcio, por ejemplo, fosfato de tricalcio ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), dihidrato de fosfato de dicalcio ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, también algunas veces referida en la presente como DiCal), o pirofosfato de calcio. Alternativamente, carbonato de calcio,
25 y en particular carbonato de calcio precipitado, pueden emplearse como un abrasivo.

Las composiciones pueden incluir uno o más abrasivos adicionales, por ejemplo abrasivos de sílice tales como sílices precipitados que tiene un tamaño de partícula medio
30 de hasta alrededor de 20 micrones, tales como Zeodent 115°,

97

comercializado por J. M. Huber. Otros abrasivos útiles también incluye metafosfato de sodio, metafosfato de potasio, silicato de aluminio, alúmina calcinada, bentonita u otros materiales de sílice, o combinaciones de los mismos.

5 Los materiales pulidos abrasivos de sílice útiles en la presente, así como los otros abrasivos, generalmente tienen un tamaño de partícula promedio en el rango de alrededor de 0.1 - alrededor de 30 micrones, alrededor de 5 - alrededor de 15 micrones. Los abrasivos de sílice pueden ser de geles de
10 sílice precipitado o sílice, tales como los xerogeles de sílice descritos en la Patente de E.U.A. No. 3,538,230, a Pader et al. y Patente de E.U.A. No. 3,862,307, a Digiulio, ambos se incorporan en la presente para referencia. Los xerogeles de sílice particulares se comercializan bajo el
15 nombre comercial Syloid® por el W. R. Grace & Co., Davison Chemical Division. Los materiales de sílice precipitados incluyen aquellos comercializados por el J. M. Huber Corp. bajo el nombre comercial Zeodent®, incluyendo el desempeño de sílice la designación Zeodent 115 y 119. Estos abrasivos de
20 sílice se describen en la Patente de E.U.A. No. 4,340,583, a Wason, se incorpora en la presente para referencia.

En ciertas modalidades, materiales abrasivos útiles en la práctica de las composiciones de cuidado bucal de acuerdo con la invención incluyen geles de sílice y sílice
25 precipitado amorfo que tiene un valor de absorción de aceite de alrededor de menos de alrededor de 100 cc/100 g sílice y en el rango de alrededor de 45 cc/100 g hasta alrededor de 70 cc/100 g de sílice. Los valores de absorción de aceite se miden usando el Método D281 ASTM Rub-Out. En ciertas
30 modalidades, los sílices son partículas coloidales que tiene

38

un tamaño de partícula promedio de alrededor de 3 micrones hasta alrededor de 12 micrones, y alrededor de 5 hasta alrededor de 10 micrones.

En modalidades particulares, los materiales abrasivos comprenden una fracción grande de partículas muy pequeñas, por ejemplo, que tiene un d50 menos de alrededor de 5 micrones. Por ejemplo sílice de partícula pequeña (SPS) que tiene un d50 de alrededor de 3 - alrededor de 4 micrones, por ejemplo Sorbosil AC43® (Ineos). Tales partículas pequeñas son particularmente útiles en formulaciones dirigidas a reducción de hipersensibilidad. El componente de partícula pequeña se puede presentar en combinación con un segundo abrasivo de partícula grande. En ciertas modalidades, por ejemplo, la formulación comprende alrededor de 3 hasta alrededor de 8% partícula abrasiva pequeña por ejemplo, sílice de partícula pequeña y alrededor de 10 hasta alrededor de 45% de un abrasivo convencional.

Abrasivos de sílice de absorción de aceite inferior particularmente útiles en la práctica de la invención se comercializan bajo la designación comercial Sylodent XWA® por Davison Chemical Division de W.R. Grace & Co., Baltimore, Md. 21203. El Sylodent 650 XWA®, un hidrogel de sílice compuesto de partículas de sílice coloidal que tiene un contenido de agua de alrededor de 29% en peso promedia alrededor de 7 hasta alrededor de 10 micrones de diámetro, y una absorción de aceite de menos de alrededor de 70 cc/100 g de sílice es un ejemplo de un abrasivo de sílice de absorción de aceite inferior útil en la práctica de la presente invención. El abrasivo está presente en la composición de cuidado bucal de la presente invención en una concentración de alrededor de 10

hasta alrededor de 60% en peso, en otra modalidad alrededor de 20 hasta alrededor de 45% en peso, y en otra modalidad alrededor de 30 hasta alrededor de 50% en peso.

En algunas modalidades el aminoácido básico se incorpora en una composición dentífrica que tiene una formulación base que comprende carbonato de calcio, y en particular carbonato de calcio precipitado, como un abrasivo. Las sales de L-arginina y arginina tales como bicarbonato de arginina son claramente por si mismas de sabor amargo, y en solución acuosa también pueden impartir un sabor a pescado. Consecuentemente, se esperaba que cuando las sales L-arginina o arginina se incorporaron en productos de cuidado bucal tales como formulaciones dentífricas en concentraciones efectivas para impartir eficacia anticavidad y aliviar la sensibilidad, típicamente en una cantidad desde 2 hasta 10% en peso con base en el peso total de la formulación dentífrica, el sabor y la sensación bucal de las formulaciones dentífricas serían degradadas como se compara con la misma formulación sin la adición de sales de L-arginina o arginina.

Sin embargo, es sorprendente que haya sido encontrado de acuerdo con este aspecto de la presente invención que la adición de sales de L-arginina o arginina a una formulación dentífrica base que comprende carbonato de calcio puede proporcionar un aumento importante de sabor y sensación bucal atribuido a la formulación dentífrica y a un aumento en la aceptación general del producto a un consumidor.

Agentes para Incrementar la Cantidad de Espumante

Las composiciones de cuidado bucal de la invención también pueden incluir un agente para incrementar la cantidad de espuma que se produce cuando la cavidad bucal se cepilla.

Los ejemplos de agentes ilustrativos que incrementan la cantidad de espuma incluyen, pero no se limitan a polioxietileno y ciertos polímeros que incluyen, pero no se limitan a, polímeros de alginato.

El polioxietileno puede incrementar la cantidad de espuma y el grosor de la espuma generada por el componente portador de cuidado bucal de la presente invención. El polioxietileno también se conoce comúnmente como polietilen glicol ("PEG") u óxido de polietileno. Los polioxietilenos apropiados para esta invención tienen un peso molecular de alrededor de 200,000 hasta alrededor de 7,000,000. En una modalidad el peso molecular será de alrededor de 600,000 hasta alrededor de 2,000,000 y en otra modalidad alrededor de 800,000 hasta alrededor de 1,000,000. El Polyox[®] es el nombre comercial para el polioxietileno de alto peso molecular producido por Union Carbide.

El polioxietileno puede estar presente en una cantidad de alrededor de 1% hasta alrededor de 90%, en una modalidad alrededor de 5% hasta alrededor de 50% y en otra modalidad alrededor de 10% hasta alrededor de 20% en peso del componente portador de cuidado bucal de las composiciones de cuidado bucal de la presente invención. La dosis de agente espumante en la composición de cuidado bucal (esto es, una dosis sencilla) es alrededor de 0.01 hasta alrededor de 0.9 % en peso, alrededor de 0.05 hasta alrededor de 0.5% en peso, y en otra modalidad alrededor de 0.1 hasta alrededor de 0.2 % en peso.

Tensoactivos

La invención contiene tensoactivos aniónicos, por ejemplo

5 i. sales solubles en agua de monosulfatos de monoglicéridos de ácido graso superiores, tales como la sal de sodio del monoglicéridos monosulfatado de ácidos grasos de aceite de coco hidrogenado tales como taurato de sodio N-metil N-cocoil, sulfato de sodio cocomo-glicerida,

10 ii. sulfatos de alquilo superiores, tales como lauril sulfato de sodio,

iii. sulfatos de alquil-éter 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 donde m es 6-16, por ejemplo, 10, n es 1-6, por ejemplo, 2, 3 ó 4, y X es Na o K, por ejemplo sulfato de sodio lauret 2
($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na}$).

iv. sulfonatos de alquil arilo superiores tales como sulfonato de sodio dodecil benceno (sulfonato de sodio lauril benceno)

20 v. sulfoacetatos de alquilo superior, tales como sulfoacetato de sodio laurilo (sulfoacetato de dodecil sodio), ésteres de ácido graso superiores de 1,2 dihidroxi propan sulfonato, sulfocolaurato (N-2-etil laurato potasio sulfoacetamida) y sarcosinato de sodio laurilo.

25 Por "alquilo superior" se entiende, por ejemplo, alquilo C_{6-30} . En modalidades particulares, el tensoactivo aniónico se selecciona de lauril sulfato de sodio y sulfato de sodio de sodio éter laurilo.

El tensoactivo aniónico está presente en una cantidad
30 que es efectiva, por ejemplo, mayor que alrededor de 0.01% en

peso de la formulación, pero no en una concentración que se irrita al tejido bucal, por ejemplo, menos de alrededor de 10%, y concentraciones óptimas dependiendo de la formulación particular y el tensoactivo particular. Por ejemplo, las concentraciones usadas o un lavado bucal son típicamente del orden de un décimo que se usa para una pasta de dientes. En una modalidad, el tensoactivo aniónico está presente en una pasta de dientes desde alrededor de 0.3% hasta alrededor de 4.5% en peso, por ejemplo, alrededor de 1.5%.

10 Las composiciones de la invención pueden opcionalmente contener mezclas de tensoactivos, que comprenden tensoactivos aniónicos y otros tensoactivos que pueden ser aniónicos, catiónicos, zwitteriónicos o no iónicos. Generalmente, los tensoactivos son aquellos que son razonablemente estables en todo un amplio rango de pH. Los tensoactivos se describen más completamente, por ejemplo, en la Patente de E.U.A. No. 3,959,458, para Agricola et al.; Patente de E.U.A. No. 3,937,807, para Haefele; y Patente de E.U.A. No. 4,051,234, para Gieske et al., que se incorporan en la presente para
15 referencia.
20

En ciertas modalidades, los tensoactivos aniónicos útiles en la presente incluyen las sales solubles en agua de sulfatos de alquilo que tiene alrededor de 10 hasta alrededor de 18 átomos de carbono en el radical alquilo y las sales solubles en agua de monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos que tienen alrededor de 10 hasta alrededor de 18 átomos de carbono. El lauril sulfato de sodio, lauril sarcosinato de sodio y sulfonatos de monoglicéridos de coco de sodio son ejemplos de tensoactivos aniónicos de este tipo.
25

Las mezclas de tensoactivos aniónicos también pueden utilizarse.

En otra modalidad, los tensoactivos catiónicos útiles en la presente invención pueden definirse ampliamente como
5 derivados de compuestos alifáticos de amonio cuaternarios que tiene una cadena alquilo larga que contiene alrededor de 8 hasta alrededor de 18 átomos de carbono tales como cloruro de lauril trimetilamonio, cloruro de cetil piridinio, bromuro de cetil trimetilamonio, cloruro de di-
10 isobutilfenoxietildimetilbencilamonio, nitrato de coco alquiltrimetilamonio, fluoruro cetil piridinio, y mezclas de los mismos.

Los tensoactivos catiónicos ilustrativos son los fluoruros de amonio cuaternarios descritos en la Patente de
15 E.U.A. No. 3,535,421, para Briner et al., incorporada en la presente para referencia. Ciertos tensoactivos catiónicos pueden también actuar como germicidas en las composiciones.

Los tensoactivos no iónicos ilustrativos que pueden usarse en las Composiciones de la invención pueden definirse
20 ampliamente como compuestos producidos por la condensación de grupos de óxido de alquileo (hidrofílico por naturaleza) con un compuesto hidrofóbico orgánico que puede ser alifático o alquilaromático en la naturaleza. Los ejemplos de tensoactivos no iónico apropiados incluyen, pero no se
25 limitan a, los plurónicos, 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 amina terciaria
30 de cadena larga, óxidos de fosfina terciaria de cadena larga,

sulfóxidos de dialquilo de cadena larga y las mezclas de tales materiales.

En ciertas modalidades, los tensoactivos sintéticos zwitteriónicos útiles en la presente invención pueden describirse ampliamente como derivados de compuestos de amonio cuaternario alifáticos, fosfonio, y sulfonio, en los cuales los radicales alifáticos pueden ser de cadena recta o ramificada, y en donde uno de los substituyentes alifáticos contiene alrededor de 8 hasta alrededor de 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo solubilizante en agua aniónico, por ejemplo, carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Los ejemplos ilustrativos de los tensoactivos apropiados para inclusión en la composición incluyen, pero no se limitan a, sulfato de sodio alquilo, lauroil sarcosinato de sodio, cocoamidopropil betaina y polisorbato 20, y combinaciones de los mismos.

En una modalidad particular, la composición de la invención comprende un tensoactivo aniónico, por ejemplo, lauril sulfato de sodio.

El tensoactivo o las mezclas de tensoactivos compatibles pueden presentarse en las composiciones de la presente invención en alrededor de 0.1% hasta alrededor de 5.0%, en otra modalidad alrededor de 0.3% hasta alrededor de 3.0% y en otra modalidad alrededor de 0.5% hasta alrededor de 2.0% en peso de la composición total.

Agentes Saborizantes

Las composiciones de cuidado bucal de la invención pueden también incluir un agente saborizante. Los agentes saborizantes que se usan en la práctica de la presente

2/5

invención incluyen, pero no se limitan a, aceites esenciales así como varios aldehídos saborizantes, ésteres, alcoholes, y materiales similares. Los ejemplos de los aceites esenciales incluyen aceites de menta verde, menta, gaulteria, sasafrás, 5 clavo, artemisa, eucalipto, mejorana, canela, limón, limón verde, uva, y naranja. También son útiles químicos tales mentol, carvona, y anetola. Ciertas modalidades emplean los aceites de menta y menta verde.

El agente saborizante se incorpora en la composición 10 bucal a una concentración de alrededor de 0.1 hasta alrededor de 5% en peso y alrededor de 0.5 hasta alrededor de 1.5% en peso. La dosis de agente saborizante en la dosis de composición de cuidado bucal individual (esto es, una dosis sencilla) es de alrededor de 0.001 hasta alrededor de 0.05% 15 en peso y en otra modalidad alrededor de 0.005 hasta alrededor de 0.015 % en peso.

Agentes quelantes

Las composiciones de cuidado bucal de la invención 20 también pueden incluir opcionalmente uno o más agentes quelantes capaces de formar complejo del calcio encontrado en las paredes celulares de la bacteria. El enlace de este calcio debilita la pared celular de la bacteria y aumenta la lisis de la bacteria.

25 Otro grupo de agentes apropiados para usarse como agentes quelantes en la presente invención son los pirofosfatos solubles. Las sales de pirofosfato usadas en las presentes composiciones pueden ser cualesquiera de las sales de pirofosfato de metal alcalino. En ciertas 30 modalidades, las sales incluyen pirofosfato de metal tetra

alcalino, pirofosfato diácido de metal dialcalino, pirofosfato monoácido de metal trialcalino y mezclas de los mismos, en donde los metales alcalinos son sodio o potasio. Las sales son útiles en sus formas tanto hidratadas como no
5 hidratadas. Una cantidad efectiva de sal de pirofosfato útil en la presente composición es generalmente suficiente para proporcionar al menos alrededor de 1.0 % en peso de iones de pirofosfato, alrededor de 1.5 % en peso hasta alrededor de 6 % en peso, alrededor de 3.5 % en peso hasta alrededor de 6 %
10 en peso de tales iones.

Polímeros

Las composiciones de cuidado bucal de la invención también opcionalmente incluyen uno o más polímeros, tales
15 como polietilen glicoles, copolímeros de ácido polivinilmetil éter maléico, polisacáridos (por ejemplo, derivados de celulosa, por ejemplo carboximetil celulosa, o gomas de polisacárido, por ejemplo goma xantana o goma de carragenina). Los polímeros ácidos, por ejemplo geles de
20 poliacrilato, pueden proporcionarse en la forma de sus ácidos libres o sales de metal alcalino parcialmente o completamente neutralizadas solubles en agua (por ejemplo, potasio y sodio) o amonio.

Particularmente cuando los agentes antibacterianos no
25 catiónicos o agentes antibacterianos, por ejemplo, triclosán, se incluyen en cualesquiera de los componentes dentífricos, también se incluye preferiblemente desde alrededor de 0.05 hasta alrededor de 5% de un agente que aumenta la administración y retención de los agentes a, y retención del
30 mismo en las superficies bucales. Tales agentes útiles en la

47

presente invención se describen en Patente E.U.A. Nos. 5,188,821 y 5,192,531; e incluyen policarboxilatos poliméricos aniónicos sintéticos, tales como copolímeros 1:4 a 4:1 de anhídrido maleico o ácido con oro monómero etilénicamente insaturado polimerizable, preferiblemente éter de metil vinilo/anhídrido maléico que tiene un peso molecular (P.M.) de alrededor de 30,000 hasta alrededor de 1,000,000, aún más preferiblemente alrededor de 30,000 hasta alrededor de 800,000. Estos copolímeros están disponibles por ejemplo como Gantrez., por ejemplo, grado farmacéutico AN 139 (P.M. 500,000), AN 119 (P.M. 250,000) y preferiblemente S-97 (P.M. 700,000) disponibles de ISP Technologies, Inc., Bound Brook, N.J. 08805. Los agentes aumentadores cuando se presentan, se presentan en cantidades en el rango desde alrededor de 0.05 hasta alrededor de 3% en peso.

Otros polímeros operativos incluyen aquellos tales como los copolímeros 1:1 de anhídrido maléico con acrilato de etilo, metacrilato de hidroxietilo, N-vinilo-2-pirrolidona, o etileno, el último está disponible por ejemplo como Monsanto EMA No. 1103, P.M. 10,000 y EMA Grado 61, y copolímeros 1:1 de ácido acrílico con metacrilato de metilo o hidroxietilo, acrilato de metilo o etilo, éter de isobutil vinilo o N-vinil-2-pirrolidona.

Generalmente apropiados, son los ácidos carboxílicos olefinicamente o etilénicamente polimerizados insaturados que contienen un enlace doble olefínico carbono a carbono activado y al menos un grupo carboxilo, esto es, un ácido que contiene un enlace doble olefínico que funciona fácilmente en la polimerización debido a la presencia en la molécula de monómero ya sea en la posición alfa-beta con respecto a un

grupo carboxilo o como parte de un agrupamiento metileno terminal. Los ácidos ilustrativos son ácidos y anhídridos acrílico, metacrílico, etacrílico, alfa-cloroacrílico, protónico, beta-acriloxi propiónico, sórbico, alfa-
5 clorosórbico, dinámico, beta-estirilacrílico, mucónico, itacónico, citracónico, mesacónico, glutacónico, aconítico, alfa-fenilacrílico, 2-bencil acrílico, 2-ciclohexilacrílico, angélico, umbélico, fumárico, maléico. Otros monómeros olefínicos diferentes copolimerizables con tales monómeros
10 carboxílicos incluyen acetato de vinilo, cloruro de vinilo, maleato de dimetilo y similares. Los copolímeros contienen suficientes grupos de sal carboxílicos para solubilidad en agua.

Una clase adicional de agentes poliméricos incluye una
15 composición que contiene homopolímeros de archilamidas substituidas y/u homopolímeros de ácidos sulfónicos no saturados y sales de los mismos, en particular donde los polímeros están con base en ácidos sulfónicos no saturados seleccionados de ácidos acrilamidoalcano sulfónicos tales
20 como ácido 2-acrilamida 2 metilpropan sulfónico que tiene un peso molecular de alrededor de 1,000 hasta alrededor de 2,000,000, descrito en la Patente de E.U.A. No. 4,842,847, 27 de junio de 1989 para Zahid, se incorpora en la presente para referencia.

25 Otra clase útil de agentes poliméricos incluyen ácidos poliamino, particularmente aquellos que contienen proporciones de aminoácidos de superficie activa aniónicos tales como ácido aspártico, ácido glutámico y fosfoserina, como se describe en la Patente de E.U.A. No. 4,866,161 Sikes
30 et al., incorporada en la presente para referencia.

Al preparar composiciones de cuidado bucal, algunas veces es necesario agregar algún material espesante para proporcionar una consistencia deseable o para estabilizar o aumentar el desempeño de la formulación. En ciertas modalidades, los agentes espesantes son polímeros de carboxivinilo, carragenina, hidroxietil celulosa y sales solubles en agua de éteres de celulosa tales como carboximetil celulosa de sodio y carboximetil hidroxietil celulosa. Las gomas naturales tales como karaya, goma ílica, y goma de tragacanto también pueden incorporarse. El silicato de aluminio magnesio coloidal o sílice finamente dividido puede usarse como el componente de la composición espesada para mejorar además la textura de la composición. En ciertas modalidades, los agentes espesantes en una cantidad de alrededor de 0.5% hasta alrededor de 5.0% en peso de la composición total se usan.

Enzimas

Las composiciones de cuidado bucal de la invención pueden también opcionalmente incluir una o más enzimas. Las enzimas útiles incluyen cualesquiera de las proteasas, glucanohidrolasas, endoglicosidasas, amilasas, mutanasas, lipasas y mucinasas disponibles o mezclas compatibles de las mismas. En ciertas modalidades, la enzima es una proteasa, dextranasa, endoglicosidasa y mutanasa. En otra modalidad, la enzima es papaina, endoglicosidasa o una mezcla de dextranasa y mutanasa. Las enzimas adicionales apropiadas para usarse en la presente invención se describen en la Patente de E.U.A. No. 5,000,939 para Dring et al., Patente de E.U.A. No. 4,992,420; Patente de E.U.A. No. 4,355,022;

90

Patente de E.U.A. No. 4,154,815; Patente de E.U.A. No. 4,058,595; Patente de E.U.A. No. 3,991,177; y Patente de E.U.A. No. 3,696,191 todas incorporadas en la presente para referencia. Una enzima de una mezcla de varias enzimas
5 compatibles en la actual invención contribuye a alrededor del 0.002% hasta alrededor de 2.0% en una modalidad o alrededor de 0.05% hasta alrededor de 1.5% en otra modalidad o aún en otra modalidad alrededor de 0.1% hasta alrededor de 0.5%.

10 Agua

El agua también puede presentarse en las composiciones bucales de la invención. El agua, empleada en la preparación de composiciones bucales comerciales deberá desionizarse y liberar de impurezas orgánicas. El agua hace comúnmente el
15 balance de las composiciones e incluye alrededor de 10% hasta alrededor de 90%, alrededor de 20% hasta alrededor de 60% o alrededor de 10% hasta alrededor de 30% en peso de las composiciones bucales. Esta cantidad de agua incluye el agua libre que se agrega más la cantidad que se introduce con
20 otros materiales tales como con sorbitol o cualesquiera de los componentes de la invención.

Humectantes

Con ciertas modalidades de las composiciones bucales,
25 también es deseable incorporar un humectante para prevenir que la composición se endurezca durante la exposición al aire. Ciertos humectantes también pueden impartir suavidad o sabor deseable a las composiciones dentífricas. El humectante, o una base humectante pura, incluye generalmente
30 alrededor de 15% hasta alrededor de 70% en una modalidad o

alrededor de 30% hasta alrededor de 65% en otra modalidad en peso de la composición dentífrica.

Los humectantes apropiados incluyen alcoholes polihídricos comestibles tales como glicerina, sorbitol, xilitol, propilen glicol así como otros polioles y mezclas de estos humectantes. Las mezclas de glicerina y sorbitol pueden usarse en ciertas modalidades como el componente humectante de las composiciones de pasta de dientes en la presente.

Además de los compuestos arriba descritos, las modalidades de esta invención pueden contener una variedad de ingredientes dentífricos opcionales algunos de los cuales se describen abajo. Los ingredientes opcionales incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, adhesivos, agentes espumosos, agentes saborizantes, agentes edulcorantes, agentes antiplaca adicionales, abrasivos, y agentes colorantes. Estos y otros componentes opcionales se describen además en la Patente de E.U.A. No. 5,004,597, para Majeti; Patente de E.U.A. No. 3,959,458 para Agricola et al. y Patente de E.U.A. No. 3,937,807, para Haefele, todas se incorporan en la presente para referencia.

Métodos de Manufactura

Las composiciones de la presente invención pueden hacerse usando métodos que son comunes en el área de productos bucales.

En una modalidad ilustrativa, la composición de cuidado bucal se hace al neutralizar o neutralizar parcialmente arginina en una fase de gel con un ácido, por ejemplo, ácido fosfórico, ácido clorhídrico o ácido carbónico, y mezclar para formar la Mezcla previa 1.

Activos tales como, por ejemplo, vitaminas, CPC, fluoruro, abrasivos, y cualesquiera de otros ingredientes activos deseados se agregan a la Mezcla previa 1 y se mezclan para formar la Mezcla previa 2.

5 Donde el producto final es una pasta de dientes, una pasta de dientes base, por ejemplo, fosfato de dicalcio o sílice, se agrega a la Mezcla previa 2 y se mezcla. La mezcla espesa final se forma en un producto de cuidado bucal.

10 Uso de la Composición

La presente invención en su aspecto de método involucra aplicar a la cavidad bucal una cantidad segura y efectiva de las composiciones descritas en la presente.

Las composiciones y métodos de acuerdo con la invención
15 son útiles para un método para proteger el diente al facilitar la reparación y remineralización, en particular para reducir o inhibir la formación de caries dentales, reducir o inhibir desmineralización y promover la remineralización del diente, reducir la hipersensibilidad del
20 diente, y reducir, reparar o inhibir lesiones del esmalte tempranas, por ejemplo, como se detecta por fluorescencia inducida por luz cuantitativa (QLF) o monitor de caries electrónico (ECM).

La fluorescencia inducida por luz cuantitativa es una
25 fluorescencia de luz visible que puede detectar lesiones tempranas y monitorear longitudinalmente el progreso o regresión. El diente normal tiene fluorescencia en luz visible; el diente desmineralizado no o sólo a un grado menor. El área de desmineralización puede cuantificarse y su
30 progreso monitorearse. Se usa luz de láser azul para hacer al



diente autofluorescente. Las áreas que tienen pérdida mineral tienen una fluorescencia más baja y parecen más oscuras en comparación con la superficie del diente sólida. Se usa un software para cuantificar la fluorescencia de una mancha blanca o el área/volumen asociado con la lesión. Generalmente, los sujetos con lesiones de mancha blanca existente se reclutan como panelistas. Las mediciones se realizan in vivo con diente real. El área/volumen de lesión se mide al inicio del ensayo clínico. La reducción (mejora) en el área/volumen de lesión se mida al final de 6 meses de uso del producto. Los datos se reportan a menudo como un porcentaje de mejora contra la línea base.

El monitoreo de caries eléctrico es una técnica usada para medir el contenido mineral del diente con base en la resistencia eléctrica. Las mediciones de conductividad eléctrica explotan el hecho de que los túmulos llenos de fluido expuestos durante la desmineralización y erosión de la electricidad conducida por el esmalte. Como el diente pierde mineral, se vuelve menos resistente a la corriente eléctrica debido a la porosidad incrementada. Un incremento en la conductividad del diente del paciente por lo tanto puede indicar desmineralización. Generalmente, los estudios se efectúan con superficies de raíz con una lesión existente. Las mediciones se realizan in vivo con diente real. Los cambios en la resistencia eléctrica antes y después de 6 meses de tratamientos se hacen. Además, un registro de caries clásico para superficies de raíz se hace usando una sonda táctil. La dureza se clasifica en una escala de tres puntos: duro, coriáceo, o suave. En este tipo de estudio, los resultados típicamente se reportan como resistencia eléctrica

(el número más alto es mejor) para las mediciones ECM y una mejora en la dureza de la lesión con base en el registro de sonda táctil.

Las composiciones de la invención de esta manera son
5 útiles en un método que reduce lesiones tempranas del esmalte (como se mide por QLF o ECM) con relación a la composición que carece de cantidades efectivas de flúor y/o arginina.

Las composiciones de la invención son adicionalmente
útiles en métodos que reducen el daño por bacterias en la
10 cavidad bucal, por ejemplo métodos para reducir o inhibir gingivitis, reducir niveles de bacterias que producen ácido, incrementar los niveles relativos de bacteria arginolítica, inhibir la formación de biopelícula microbiana en la cavidad bucal, elevar y/o mantener el pH de la placa a niveles de al
15 menos alrededor de pH 5.5 después de la estimulación del azúcar, reducir la acumulación de placa, y/o limpiar los dientes y la cavidad bucal.

Finalmente, al incrementar el pH en la boca y desanimar la bacteria patogénica, las Composiciones de la invención son
20 útiles para promover el sanado de aftas o cortes en la boca.

Al aumentar la salud bucal también se proporcionan beneficios en la salud sistémica, como los tejidos bucales pueden ser puertas para infecciones sistémicas. La buena salud bucal se asocia con la salud sistémica, incluyendo
25 salud cardiovascular. Las composiciones y métodos de la invención proporcionan beneficios particulares debido a que los aminoácidos básicos, especialmente arginina, son fuentes de nitrógeno que suministran trayectorias de síntesis NO y de esta manera aumenta la microcirculación en los tejidos
30 bucales. Al proporcionar un ambiente bucal menos ácido

también se ayuda a reducir la tensión gástrica y crea un ambiente menos favorable para la *Helicobacter*, que se asocia con úlceras gástricas. La arginina en particular se requiere para una expresión alta de receptores de célula inmunes
5 específicos, por ejemplo receptores de célula T, de manera que la arginina puede aumentar una respuesta inmune efectiva. Las composiciones y métodos de la invención también son útiles para aumentar la salud sistémica, incluyendo salud cardiovascular.

10 Las composiciones y métodos de acuerdo con la invención pueden incorporarse en composiciones bucales para el cuidado de la boca y dientes tales como pastas de dientes, pastas transparentes, geles, enjuagues bucales, rocíos y gomas de mascar.

15 Como se usa a través de esto, los rangos se usan como taquigrafía para describir cada uno y todos los valores que están dentro del rango. Cualquier valor dentro del rango puede seleccionarse como la terminación del rango. Además, todas las referencias citadas en la presente se incorporan
20 por ello para referencia en su totalidad. En el evento de un conflicto en una definición en la presente descripción y que de una referencia citada, la presente descripción controla. Se entenderá que cuando se describen formulaciones, pueden describirse en términos de sus ingredientes, como es común en
25 la técnica, sin tener en cuenta si estos ingredientes puede reaccionar uno con el otro en la formulación actual como se hace, almacena y usa, y tales productos se pretende que se cubran por las formulaciones descritas.

Los siguientes ejemplos describen y demuestran además
30 modalidades ilustrativas dentro del alcance de la presente

invención. Los ejemplos se dan únicamente para ilustración y no se construyen como limitaciones de esta invención ya que son posibles muchas variaciones sin salirse del espíritu y alcance de la misma. Varias modificaciones de la invención además de aquellas mostradas y descritas en la presente deberán ser aparentes para aquellos expertos en la técnica y se pretenden que caigan dentro de las reivindicaciones adjuntas.

10

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Disponibilidad y Administración de Antibacterianos en Formulaciones de Arginina

Las formulaciones se preparan usando pasta de dientes comercial que comprende, i.a., 0.3% en peso de triclosán, 0.243% en peso de fluoruro de sodio, lauril sulfato de sodio, y un copolímero de éter de metil vinilo y anhídrido maleico (PVM/MA), a lo que se agrega 0, 1%, 3%, y 5% de clorohidrato de L-arginina (pH 7.0).

La incorporación de L-arginina en la formulación comercial aumenta la cantidad de triclosán soluble disponible de la formulación, desde alrededor de 70% (0% de arginina) hasta alrededor de 80% (1% de arginina), 85% (3% de arginina), y 95% (5% de arginina).

Las formulaciones se probaron in vitro en un modelo de diente artificial diseñado para medir el enlace de bacterias a discos de hidroxiapatita tratados con pasta de dientes (HAP) durante un periodo de 24 horas, generalmente como se describe por Gaffar, A. et al. *American Journal of Dentistry*, vol. 3, septiembre 1990, con la modificación de que los discos de hidroxiapatita cubiertos de saliva se tratan con la

	Propilen Glicol	0.50	0.50	0.50	-	-	-	2.00
	Pirófosfato de							
	Tetrasodio	-	-	-	2.00	2.00	-	2.00
	Lactato de zinc,							
5	Dihidrato	-	-	-	1.4	-	-	-
	Tripolifosfato de							
	sodio	-	-	-	-	3.00	-	-
	sulfato de sodio							
	laurilo	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	-	1.50
	Poloxomer 407							
10	(Plurónico F-127)	-	-	-	-	-	1.01	-
	Solución de							
	Betaina de							
	cocamidopropilo							
	(30%)	-	-	-	1.01	1.01	-	1.01
	Hidroxi Etil							
15	Celulosa de sodio	-	-	-	1.50	1.50	1.50	-
	Carboximetil							
	celulosa	1.10	1.10	1.10	-	-	-	1.10
	Carragenina	0.4	0.4	0.4	-	-	-	0.40
	Copolímero PVM/MA	2.00	2.00	2.00	-	-	-	-
	Monollurofosfato							
20	de Sodio	-	-	-	0.76	0.76	0.76	-
	Sabor	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	Sacarina de Sodio	0.30	0.30	0.30	0.50	0.50	0.50	0.50
	Sílice Abrasivo							
	Catiónicamente							
	Compatible	-	-	-	-	-	15.00	-
25	TiO2			0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
	Sucralosa	-	-	-	0.15	0.15	0.15	-
	Solución de							
	Hidróxido de							
	Sodio 50%	-	1.20	-	0.10	-	-	-
30	Triclosan	-	0.30	-	-	-	-	-
	Agente Lipofílico							
	/Polifenois	-	-	-	-	-	-	1.00
	Agua (Para							
	Balance)	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS

5 La absorción del triclosán se estudia por aplicación de
mezcla espesa dentífrica en discos de hidroxiapatita
cubiertos de saliva para una cantidad de tiempo en conjunto a
37 grados C. Los discos se enjuagan para remover el exceso de
dentífrico en la superficie. El activo que se toma en el
10 disco se solubiliza y analiza por CLAR. Una pasta de dientes
comercial que tiene una formación similar a la fórmula II
arriba, comprende, i.a., 0.3% en peso de triclosán, 0.243% en
peso de fluoruro de sodio, lauril sulfato de sodio, y un
copolímero de éter de metil vinilo y anhídrido maleico, pero
15 sin arginina, es un control positivo. Este control positivo
tiene una absorción de triclosán de 32.7 microgramos por
disco vs. una absorción con Fórmula II de 58.8. El producto
con arginina de esta manera tiene una absorción que es 79.8%
más alta que la formulación comercial.

20 En una prueba anti-enlace, la Fórmula II (0.1845 de
reducción) supera tanto el control positivo (triclosán sin
arginina, 0.1809 de reducción) por un margen no importante,
ligero, y la Fórmula I (arginina sin triclosán, 0.1556 de
reducción) por un margen más amplio. En la prueba anti-
25 bacterial, la Fórmula II (0.1980 de reducción) supera el
control positivo (0.1789 de reducción) y la Fórmula I (0.1891
de reducción).

Ejemplo 3 - Administración de Antibacteriano en Formulaciones
30 que comprenden carbonato de calcio precipitado

Las formulaciones que comprende bicarbonato de arginina al 2% se preparan como sigue:

Formula A

	MATERIA PRIMA	% EN PESO
5	Agua desionizada	32.420
	Sorbitol al 70%	23.000
	Carboximetil celulosa	0.940
	Goma xantana	0.210
	Sacarina de sodio	0.450
	Silicato de sodio	0.800
	Bicarbonato de sodio	0.500
	Bicarbonato de arginina	2.000
10	carbonato de calcio precipitado	36.000
	Monofluorofosfato de sodio	0.760
	Sabor	1.000
	Triclosan	0.300
	Lauril sulfato de sodio	1.620

Formula B

	TOTAL MATERIA PRIMA	% EN PESO
		100.000
15	Agua desionizada	23.200
	Sorbitol al 70%	23.000
	Xilitol	2.500
	Carboximetil celulosa	0.940
	Goma xantana	0.210
	Sacarina de sodio	0.450
	Silicato de sodio	0.800
	Bicarbonato de sodio	0.500
20	Bicarbonato de arginina	2.000
	Carbonato de calcio precipitado	42.000
	Monofluorofosfato de sodio	1.100
	Sabor	1.000
	Triclosan	0.300
	Lauril sulfato de sodio	2.000

25	TOTAL	100.000
----	-------	---------

Fórmula C

b)

MATERIA PRIMA	% EN PESO
Agua desionizada	34.420
Sorbitol al 70%	23.000
Carboximetil celulosa	0.940
Goma xantana	0.210
Sacarina de sodio	0.450
Silicato de sodio	0.800
Bicarbonato de sodio	0.500
Bicarbonato de arginina	0.000
Carbonato de calcio	
precipitado	36.000
Monofluorofosfato de sodio	0.760
Sabor	1.000
Triclosan	0.300
Lauril sulfato de sodio	1.620
TOTAL	100.000

5

10 En el ensayo de absorción descrito en los ejemplos precedentes, la Fórmula A muestra 57.86 microgramos de triclosán en el disco vs. 22.88 microgramos por la Fórmula C (control sin arginina).

15 Ejemplo 4 - Efecto de Lauril sulfato de sodio más Arginina en Enlace Bacteriano

Las formulaciones de pasta de dientes se preparan como sigue:

20 **Tabla 1: Composición de Pasta de dientes**

	Fórmula 1	Fórmula 2	Control SLS
Ingredientes	Arg + SLS	Arg w/o SLS	w/o Arg
Glicerina	22	22	22
Sodio CMC-7MF	1	0.85	1
Pirofosfato de			
25 Tetrasodio	0.25	0.25	0.25
Agua	18.14	15.3	24.94
L-Arginina	5	5	0
Acido Fosfórico	1.8	1.8	0
Sodio MFP	0.76	0.76	0.76
Sacarina de Sodio	0.2	0.2	0.2
Dihidrato de fosfato de dicalcio	48.76	48.76	48.76
Sabor	0.89	0.89	0.89
Sulfato de Sodio			
30 Laurilo	1.2	0	1.2
Betaina			
Cocamidopropilo	0	1.34	0
Polisorbato 20	0	1.68	0
Plurónico F127	0	1.17	0
Total (%)	100	100	100

5 La fórmula 1 que contiene ambos arginina y SLS muestra
un importante efecto anti-enlace cuando se prueba in vitro.
La fórmula 1 se prueba in vitro en el modelo artificial de la
boca descrito anteriormente para medir la cantidad de
bacteria que puede enlazar a discos HAP tratados con pasta de
10 dientes durante un periodo de 24 horas. Los resultados se
comparan con una pasta de dientes control que no contiene
arginina. La prueba in vitro muestra una reducción 27% en
adherir bacteria para los discos HAP tratados con Fórmula 1
vs. La muestra control. La Fórmula 2 que contiene arginina
15 sin SLS solamente muestran una reducción 10% vs. El control
indicando que SLS más combinación de arginina proporciona una
ventaja inesperada en inhibir el anti-enlace bacteriano. La
Fórmula 1 muestra resultados similares para una pasta de
dientes control positiva que contiene un agente anti-enlace
20 establecido.

Ejemplo 5 - Efecto de Lauril sulfato de sodio más Arginina
más PVM/MA en el Enlace de Bacterias

Una formulación que se prepara comprende arginina,
25 lauril sulfato de sodio y un copolímero aniónico de éter de
metil vinilo y anhídrido maleico (PVM/MA - Gantrez S-97):

5

Ingrediente	Porcentaje en peso
Agua desmineralizada	q.s.
Sacarina de sodio	0.300
Fluoruro de sodio	0.243
Sorbitol	20.000
Glicerina	15.000
CMC de sodio	1.100
Carragenina	0.400
Sílice (Zeodent 115)	10.000
Sílice (Zeodent 165)	3.000
Gantrez S-97	15.000
L-Arginina	5.000
Sabor de menta	1.000
Sulfato de sodio laurilo	1.500
Propilen glicol	0.500

10 Esta formulación muestra las excelentes propiedades anti-enlace, con sobre 40% reducción en enlace vs. control.

Ejemplo 5 - Formulaciones de enjuague bucal

15 Las formulaciones de enjuague bucal de la invención se preparan usando los siguientes ingredientes:

Enjuague de Arginina con Fluoruro, SLS, PMV/MA, y Triclosan	
MATERIAS PRIMAS	% EN PESO
Agua Desionizada	q.s.
Glicerina	15.000
20 Taurato de metil cocoil sodio	0.250
95% Etanol	6.000
Sulfato de sodio laurilo	0.200
Alantoina	0.110
Benzoato de sodio	0.100
Salicilato de sodio	0.100
25 Fluoruro de sodio	0.050
Sacarina de sodio	0.005
Triclosan	0.030
Acido de fosfórico 85%	0.120
L-Arginina	0.300
Sabor	0.100
Colorantes	0.001
PVM/MA	0.250
30 TOTAL	100.000
pH	7.0

Esta formulación es efectiva para inhibir el enlace de bacterias.

5 Ejemplo 6 - Formulación dentífrica que comprende carbonato de calcio precipitado (PCC)

Un panel de consumidores de prueba entrenados en probar los atributos sensoriales de las formulaciones dentífricas se sometieron a diferentes formulaciones dentífricas que se usan
10 bajo condiciones de prueba de consumidor de doble ciego que replican el uso del consumidor de formulaciones dentífricas.

Se le preguntó al panel por el uso de las formulaciones dentífricas convencionalmente y luego la relación de las diversas características sensoriales. Para una formulación
15 dentífrica base que comprende carbonato de calcio precipitado (PCC), la formulación conocida actúa como el placebo de control, y las formulaciones correspondientes comprenden adicionalmente 1, 2, 3 ó 5 % en P de bicarbonato de arginina también se probaron. Sorprendentemente, se encontró que las
20 formulaciones PCC que contienen bicarbonato de arginina exhiben incremento en la aceptación del consumidor para intensidad de sabor, atributos de refrescado y facilidad de espumado, y por otro lado la formulación que comprende adicionalmente 2% en peso de bicarbonato de arginina exhibe
25 incremento en preferencia general, preferencia general del sabor, sabor mientras se cepilla y sabor después del cepillado. Además, las formulaciones que comprenden adicionalmente bicarbonato de arginina se perciben como significativamente mejores que el control de placebo en todos
30 los atributos de imagen, incluyendo percepción de

65

efectividad, sensación de limpieza de la boca/dientes, capacidad apropiada del producto, sabor y calidad del producto general.

En contraste, cuando las formulaciones tienen fosfato de dicalcio, en vez de carbonato de calcio precipitado (PCC), como la base se probaron, la adición de bicarbonato de arginina no exhiben características sensoriales mejoradas importantes en comparación con la misma formulación sin la adición de bicarbonato de arginina.

El Ejemplo muestra que la adición de un aminoácido básico tal como arginina, en particular como bicarbonato, puede aumentar sorprendentemente las características sensoriales de las formulaciones dentíficas, más particularmente teniendo la formulación base de carbonato de calcio precipitado (PCC) cuando se usa en una composición de cuidado bucal de la invención.

Ejemplo 7 - Aminoácidos básicos diferentes a arginina

Un cultivo durante la noche de *S. sanguis* se hizo crecer a 37°C en caldo de soya de tripticasa (Becton Dickinson, Sparks, MD). El cultivo se centrifugó a 5,000 rpm por 5 minutos a 1 mililitro en un tiempo en tubos previamente pesados con objeto de acumular aproximadamente 5 miligramos de peso de peletizado húmedo. El peletizado se volvió a suspender en solución amortiguadora de fosfato de potasio 20 milimolares (JT Baker, Phillipsburg, NJ), pH 4.0, para estimular un ambiente de tensión para la célula bacterial donde el amoniaco produciría sobrevivencia. La concentración final fue 5 miligrados por mililitro. A esta concentración final, una concentración final de 5 milimolar de L-arginina,

66

L-citrulina, o L-ornitina se agregó junto con una concentración final al 0.1% de sacarosa (VWR, West Chester, PA). Esta mezcla se incubó entonces a 37°C en un baño de agua agitada durante 30 minutos antes de que la producción de amoniaco se determinara.

Con objeto de analizar el amoniaco, un kit de ensayo de amoniaco se uso de Diagnostic Chemicals Limited (Oxford, CT). El uso pretendido de este kit específico para la cuantificación *in vitro* de amoniaco en plasma, pero el procedimiento se modificó con objeto de determinar y cuantificar la producción de amoniaco en la placa y/o bacteria.

La tabla a continuación muestra los valores de producción de amoniaco de 6 ensayos separados usando *S. sanguis* a pH 4.0 como se describe arriba. Los resultados confirman que los intermediarios producidos por el sistema de arginina deiminasa pueden usarse para producir amoniaco para supervivencia celular.

Ensayo #	L-Arginina	L-Citrulina	L-Ornitina
	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
Medio	1.06	0.951	0.134

Los ejemplos muestran que los aminoácidos básicos diferentes a la arginina son efectivos para producir amoniaco dentro de la cavidad bucal, y de esta manera para incrementar el pH de la placa cuando se usa en una composición de cuidado oral de la invención.

6X

Como se usa a través de esta, los rangos se usan como taquigrafía para describir cada uno y cada valor que está dentro del rango. Cualquier valor dentro del rango se puede seleccionar como el término del rango. Además, todas las

5 referencias citadas en la presente se incorporan como referencia en su totalidad. En el evento de un conflicto en una definición en la presente descripción y que de una referencia citada, los controles de la presente descripción. Se entenderá que cuando las formulaciones se describen, que

10 pueden describirse en términos de sus ingredientes, como es común en la técnica, sin tener en cuenta si estos ingredientes pueden reaccionar con uno u otro en la formulación actual como se hace, almacena y usa, y tales productos se pretende que se cubran por las formulaciones

15 descritas

REIVINDICACIONES

1.- Una composición de cuidado bucal caracterizada porque comprende

5 a. una cantidad efectiva de un aminoácido básico, en forma de sal o libre;

b. un tensoactivo aniónico; y

c. un agente adicional seleccionado de una cantidad efectiva de un agente antibacteriano; una cantidad efectiva
10 de una fuente de fluoruro; un polímero aniónico; y combinaciones de los mismos.

2.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el aminoácido básico es arginina.

3.- La composición de conformidad con la reivindicación
15 1, caracterizada porque el aminoácido básico está en forma de sal y seleccionado de fosfato de arginina, bicarbonato de arginina, y clorohidrato de arginina.

4.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el tensoactivo aniónico se selecciona
20 de lauril sulfato de sodio y sulfato de lauret sodio y mezclas de los mismos.

5.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el tensoactivo aniónico está presente en una cantidad desde alrededor de 0.01 hasta alrededor de
25 10% en peso.

6.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el tensoactivo aniónico está presente en una cantidad desde alrededor de 0.3 hasta alrededor de 4.5% en peso.

7.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende una fuente de fluoruro seleccionado de fluoruro de sodio y monofluorofosfato de sodio.

5 8.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende además un agente antibacteriano.

9.- La composición de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el agente antibacteriano es
10 triclosán.

10.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende además un polímero aniónico.

11.- La composición de conformidad con la reivindicación
15 10, caracterizada porque el polímero aniónico es un copolímero de éter de metil vinilo y anhídrido maleico.

12.- La composición de conformidad con la reivindicación 1 que es un dentífrico que comprende

a. una cantidad efectiva de una sal de un aminoácido
20 básico seleccionado de bicarbonato de arginina, fosfato de arginina y clorohidrato de arginina;

b. una cantidad efectiva de triclosán;

c. una cantidad efectiva de una sal de fluoruro soluble seleccionado de fluoruro de sodio y monofluorofosfato de sodio;

25 d. un tensoactivo aniónico seleccionado de lauril sulfato de sodio y sulfato de lauret sodio.

13.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende además xilitol.

20

14.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende un material de partículas seleccionado de sílice y carbonato de calcio.

5 15.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la abrasión de dentina radioactiva (RDA) es menos de alrededor de 150.

16.- La composición de conformidad con la reivindicación 1, en la forma de una pasta de dientes que comprende además uno o más de agua, abrasivos, tensoactivos, agentes
10 espumantes, vitaminas, polímeros, enzimas, humectantes, espesantes, agentes antimicrobianos, conservadores, saborizantes, colorantes y/o combinaciones de los mismos.

17.- Un método caracterizado porque comprende aplicar una cantidad efectiva de la composición oral de conformidad
15 con la reivindicación 1 a la cavidad bucal de un sujeto que necesita del mismo para

a. reducir o inhibir la formación de caries dentales,

b. reducir, reparar o inhibir lesiones del esmalte tempranas,

20 c. reducir o inhibir la desmineralización y promover remineralización del diente,

d. reducir la hipersensibilidad del diente,

e. reducir o inhibir gingivitis,

f. promover el sanado de aftas o cortes en la boca,

25 g. reducir niveles de bacterias que producen ácido,

h. incrementar los niveles relativos de bacterias arginolíticas,

i. inhibir el enlace de bacterias o formación microbial de biopelícula en la cavidad bucal,

j. elevar y/o mantener el pH de la placa a niveles de al menos pH 5.5 después de la estimulación del azúcar,

k. reducir la acumulación de placa,

l. tratar la sequedad de la boca,

5 m. blanquear los dientes,

n. aumentar la salud sistémica, incluyendo salud cardiovascular, por ejemplo, al reducir el potencial de infección sistémica por medio de los tejidos bucales,

o. reducir la erosión del diente,

10 p. inmunizar el diente contra bacterias cariogénicas,
y/o

q. limpiar los dientes y la cavidad bucal.

18.- El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque es para inhibir el enlace de bacterias o
15 formación de biopelícula microbiana.

19.- Una composición de cuidado bucal que comprende un aminoácido básico, en forma de sal o libre, y un tensoactivo aniónico para reducir la adhesión de bacteria a las superficies del diente en una cavidad bucal de un sujeto.

20 20.- Una composición de cuidado bucal de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque el aminoácido básico está presente en una cantidad desde 0.1 hasta 20% en peso del peso total de la composición.

21.- Una composición de cuidado bucal de conformidad con
25 la reivindicación 19, caracterizada porque el aminoácido básico está presente en una cantidad desde 1 hasta 10% en peso del peso total de la composición.

22.- Una composición de cuidado bucal de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque el aminoácido
30 básico comprende arginina.

72

23.- Una composición de cuidado bucal de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque comprende además un agente antibacteriano en una cantidad desde 0.01 hasta 5% en peso del peso total de la composición.

5 24.- Una composición de cuidado bucal de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada porque el agente antibacteriano está presente en una cantidad desde 0.01 hasta 1% en peso del peso total de la composición.

10 25.- Una composición de cuidado bucal de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque el agente antibacteriano es triclosán.

15 26.- Una composición de cuidado bucal de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque comprende además una sal de fluoruro soluble en una cantidad desde 0.01 hasta 2% en peso del peso total de la composición.

20 27.- Una composición de cuidado bucal de conformidad con la reivindicación 19 caracterizada porque comprende además una fuente de iones de fluoruro en una cantidad para proporcionar 50 hasta 25,000 ppm en peso de iones de fluoruro en el peso total de la composición.

28.- Una composición de cuidado bucal de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada porque la sal de fluoruro soluble se selecciona de fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio, y mezclas de los mismos.

25 29.- Una composición de cuidado bucal de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque el tensoactivo aniónico está presente en una cantidad desde 0.01 hasta 10% en peso del peso total de la composición.

30 30.- Una composición de cuidado bucal de conformidad con la reivindicación 29, caracterizada porque el tensoactivo

73

aniónico está presente en una cantidad desde 0.3 hasta 4.5% en peso del peso total de la composición.

31.- Una composición de cuidado bucal de conformidad con la reivindicación 29, caracterizada porque el tensoactivo
5 aniónico se selecciona de lauril sulfato de sodio, sulfato lauret de sodio, y mezclas de los mismos.

32.- Una composición de cuidado bucal de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque comprende además un material abrasivo, el material abrasivo incluye una
10 fracción de partícula pequeña que comprende al menos alrededor de 5% en peso del peso total de la composición, en donde las partículas de la fracción de partícula pequeña tiene un d50 de menos de 5 μ m.

33.- Una composición de cuidado bucal de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada porque la fracción de
15 partícula pequeña comprende al menos alrededor de 20% en peso del peso total de la composición.

34.- Una composición de cuidado bucal de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada porque el material
20 abrasivo se selecciona de carbonato de calcio, sílice, y mezclas de los mismos.

35.- Una composición de cuidado bucal de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada porque el material
abrasivo comprende desde 15 hasta 70% en peso del peso total
25 de la composición.

36.- El uso de un aminoácido básico, en forma de sal o libre, en una composición de cuidado bucal que comprende un tensoactivo aniónico para reducir la adhesión de bacterias a las superficies del diente en una cavidad bucal de un sujeto.

37.- El uso de conformidad con la reivindicación 36, en donde el aminoácido básico está presente en una cantidad desde 0.1 hasta 20% en peso del peso total de la composición.

38.- El uso de conformidad con la reivindicación 37, en
5 donde el aminoácido básico comprende arginina.

39.- El uso de conformidad con la reivindicación 36, en donde el tensoactivo aniónico está presente en una cantidad desde 0.01 hasta 10% en peso del peso total de la composición.

10 40.- El uso de conformidad con la reivindicación 39, en donde el tensoactivo aniónico se selecciona de lauril sulfato de sodio, sulfato de lauret sodio, y mezclas de los mismos.

41.- El uso de un aminoácido básico, en forma de sal o libre, para la manufactura de un medicamento el cual incluye
15 un tensoactivo aniónico, para uso en reducir la adhesión de bacteria a las superficies del diente en una cavidad bucal de un sujeto.

42.- Un método para reducir la adhesión de bacterias a las superficies del diente en una cavidad bucal de un sujeto,
20 el método caracterizado porque comprende tratar la cavidad bucal con una composición de cuidado bucal que comprende un aminoácido básico, en forma de sal o libre, y un tensoactivo aniónico.

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a composiciones de cuidado bucal que comprenden una cantidad efectiva de un aminoácido básico en forma de sal o libre, junto con un tensoactivo aniónico, y a métodos para usar y para hacer tales composiciones.

76

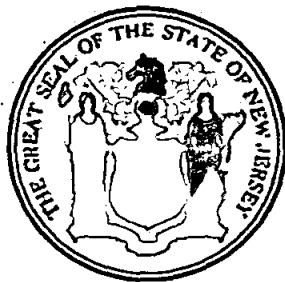
APOSTILLE

(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 14TH DAY OF MAY 2010
7. BY: Andrew P Sidamon-Eristoff
State Treasurer
8. NO: A393776
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



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

Certificate Number: 117138443

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

77

I, David O'Brien, 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 Nos. 61/027,431, filed February 8, 2008; 61/027,420, filed February 8, 2008; 61/027,432, filed February 8, 2008 and Application Serial No. 12/058,278, filed March 28, 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.



David O'Brien
Patent Database Coordinator
Colgate-Palmolive Company

Subscribed and sworn to
Before me this 10 day
of May 2010

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

FOR CONTINUOUS EXPOSURE NOV. 30, 2013
STATE OF TEXAS
YES
NATURAL
EVALUATING

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE Michael PRENCIPE, Diane CUMMINS, Ravi SUBRAMANYAM, Richard J. SULLIVAN, Ralph Peter SANTARPIA III, Sarita V. MELLO, Lynette ZAIDEL, Suman CHOPRA, Qin WANG, Gary Edward TAMBS, Virginia Monsul BARNES, Sergio LEITE, Eric A. SIMON, Richard Scott ROBINSON, Andre M. MORGAN, Rajnish KOHLI, and Donghui WU (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 Nos. 61/027,431, filed February 8, 2008; 61/027,420, filed February 8, 2008; 61/027,432, filed February 8, 2008 and Application Serial No. 12/058,278, filed March 28, 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 08855 (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.

7/9

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)

10

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 25 day of March 2008.

Michael Prencipe
Michael Prencipe

Address: 39 Spruce St.
West Windsor, NJ 08550

State of New Jersey
County of Hunterdon
On this 25 day of March 2008, 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.

[Signature]
NOTARY PUBLIC

DANIELLE L. HRIBIK
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
I.D. No. 2353780
MY COMMISSION EXPIRES
DECEMBER 21, 2011

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 27 day of March 2008.

Diane Cummins
Diane Cummins

Address: 501 Binghampton Lane
Livingston, NJ 07039

State of New Jersey
County of Hunterdon
On this 27 day of March 2008, 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.

[Signature]
NOTARY PUBLIC

DANIELLE L. HRIBIK
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
I.D. No. 2353780
MY COMMISSION EXPIRES
DECEMBER 21, 2011

Al

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 24 day of March 2008.

Ravi Subramanyam
Ravi Subramanyam

Address: 18 Doyle Lane
Belle Mead, NJ 08502

State of New Jersey
County of Hunterdon

On this 24 day of March 2008, 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.

[Signature]
NOTARY PUBLIC

DANIELLE L. HRIBIK
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
I.D. No. 2353780
MY COMMISSION EXPIRES
DECEMBER 21, 2011

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 26 day of March 2008.

Richard J. Sullivan
Richard J. Sullivan

Address: 26 Brittany Court
Atlantic Highlands, NJ 07716

State of New Jersey
County of Hunterdon

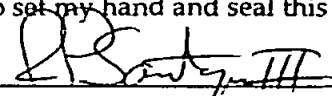
On this 26 day of March 2008, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

[Signature]
NOTARY PUBLIC

DANIELLE L. HRIBIK
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
I.D. No. 2353780
MY COMMISSION EXPIRES
DECEMBER 21, 2011

A2

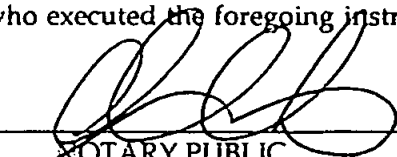
IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 25 day of March 2008.


Ralph Peter Santarpia III

Address: 71 Woodbury Road
Edison, NJ 08820

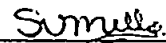
State of New Jersey
County of Hunterdon

On this 25 day of March 2008, 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

DANIELLE L. HRIBIK
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
I.D. No. 2353780
MY COMMISSION EXPIRES
DECEMBER 21, 2011

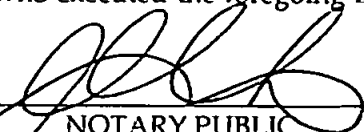
IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 24 day of March 2008.


Sarita V. Mello

Address: 304 Holland Dr.
Somerset, NJ 08873

State of New Jersey
County of Hunterdon

On this 24 day of March 2008, 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

DANIELLE L. HRIBIK
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
I.D. No. 2353780
MY COMMISSION EXPIRES
DECEMBER 21, 2011

83

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal, this 24 day of March 2008.

Lynette Zaidel
Lynette Zaidel

Address: 510 Cranford Ave.
Cranford, NJ 07016

State of New Jersey
County of Hunterdon

On this 24 day of March 2008, 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.

DANIELLE L. HRIBIK
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
I.D. No. 2353780
MY COMMISSION EXPIRES
DECEMBER 21, 2011

[Signature]
NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 24 day of March 2008.

Suman Chopra
Suman Chopra

Address: 6 Trotter Court
Monroe, NJ 08831

State of New Jersey
County of Hunterdon

On this 24 day of March 2008, 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.

DANIELLE L. HRIBIK
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
I.D. No. 2353780
MY COMMISSION EXPIRES
DECEMBER 21, 2011

[Signature]
NOTARY PUBLIC

84

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 25 day of March 2008.

Qin Wang
Qin Wang

Address: 50 Monica Way
Monmouth Junction, NJ 08852

State of New Jersey
County of Hunterdon
On this 25 day of March 2008, 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.
DANIELLE L. HRIBIK
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
I.D. No. 2353780
MY COMMISSION EXPIRES
DECEMBER 21, 2011

[Signature]
NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 31 day of March 2008.

Gary Edward Tambs
Gary Edward Tambs

Address: 41 Beverly Drive
Belle Mead, NJ 08502

State of New Jersey
County of Hunterdon
On this 31 day of March 2008, 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.
DANIELLE L. HRIBIK
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
I.D. No. 2353780
MY COMMISSION EXPIRES
DECEMBER 21, 2011

[Signature]
NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 26 day of March 2008.


Virginia Monsul Barnes

Address: 115 Back Brook Rd.
Ringoes, NJ 08551

State of New Jersey
County of Hunterdon

On this 26 day of March 2008, 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

DANIELLE L. HRIBIK
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
I.D. No. 2353780
MY COMMISSION EXPIRES
DECEMBER 21, 2011

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 24 day of March 2008.


Sergio Leite

Address: 17 Stanford Dr.
Kendall Park, NJ 08824

State of New Jersey
County of Hunterdon

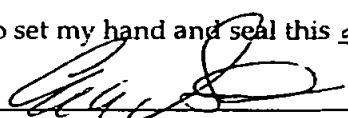
On this 24 day of March 2008, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.


NOTARY PUBLIC

DANIELLE L. HRIBIK
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
I.D. No. 2353780
MY COMMISSION EXPIRES
DECEMBER 21, 2011

Ab

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 24TH day of MARCH 2008.

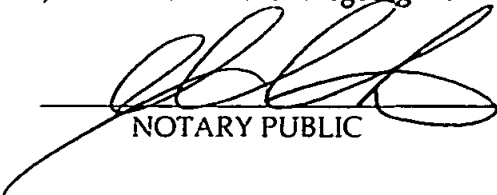

Eric A. Simon

Address: 280 Michael J. Smith Court
Somerset, NJ 08873

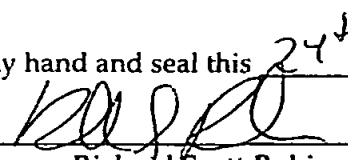
State of New Jersey
County of Hunterdon

On this 24 day of March 2008, 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.

DANIELLE L. HRIBIK
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
I.D. No. 2353780
MY COMMISSION EXPIRES
DECEMBER 21, 2011


NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 24th day of March 2008.


Richard Scott Robinson

Address: 51 Ketchum Road
Belle Mead, NJ 08502

State of New Jersey
County of Hunterdon

On this 24 day of March 2008, 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.

DANIELLE L. HRIBIK
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
I.D. No. 2353780
MY COMMISSION EXPIRES
DECEMBER 21, 2011


NOTARY PUBLIC

87

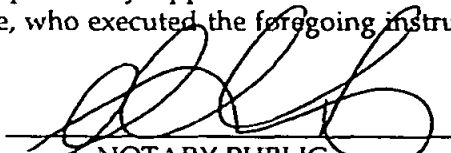
IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 25 day of March 2008.


Andre M. Morgan

Address: 11 Abbington Lane
Robbinsville, NJ 08691

State of New Jersey
County of Hunterdon

On this 25 day of March 2008, 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

DANIELLE L. HRIBIK
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
I.D. No. 2353780
MY COMMISSION EXPIRES
DECEMBER 21, 2011

88

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 11th day of April 2008.

Rajnish Kohli
Rajnish Kohli

Address: 15 Joshua Dr.
Hillsborough, NJ 08844

State of New Jersey
County of Hunterdon

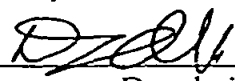
On this 11th day of April 2008, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

[Signature]
NOTARY PUBLIC

DANIELLE L. HRIBIK
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
I.D. No. 2353789
MY COMMISSION EXPIRES
DECEMBER 21, 2011

89

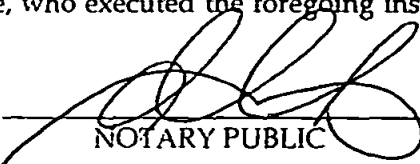
IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 26 day of March 2008.


Donghui Wu

Address: 3 Hughes Rd.
Bridgeater, NJ 08807

State of New Jersey
County of Hunterdon

On this 26 day of March 2008, 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

DANIELLE L. HRIBIK
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
I.D. No. 2353780
MY COMMISSION EXPIRES
DECEMBER 21, 2011

99

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 14 de mayo de 2010
7. por Andrew P. Sidamon-Eristoff, Tesorero de Estado
8. No. A393776
9. Sello/timbre

10. Firma

(Firma)

Hay un sello que dice:

EL GRAN SELLO DEL ESTADO DE NEW JERSEY

Certificado Número: 117138443
Verifique este sello en línea en
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

91

8190-00-CO-01-OC

Yo, David O'Brien de COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, por la presente declaro que la copia anexa es una fotocopia verdadera de la cesión de las solicitudes de patente de Estados Unidos Serial No. 61/027,431 presentada el 08 de febrero de 2008, No. 61/027,420 presentada el 08 de febrero de 2008, No. 61/027,432 presentada el 08 de febrero de 2008 y No. 12/058,278 presentada el 28 de marzo 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)

David O'Brien
Coordinador Base de Datos de Patentes
Colgate-Palmolive Company

Suscrito y jurado ante mi este 10 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

92

CESIÓN

CONSIDERANDO QUE NOSOTROS, Michael Prencipe, Diane Cummins, Ravi Subramanyam, Richard J. Sullivan, Ralph Peter Santarpia III, Sarita V. Mello, Lynette Zaidel, Suman Chopra, Qin Wang, Gary Edward Tambs, Virginia Monsul Barnes, Sergio Leite, Eric A. Simon, Richard Scott Robinson, Andre M. Morgan, Rajnish Kohli y Donghui Wu, (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. 61/027,431 radicada el 08 de febrero de 2008, No. 61/027,420 radicada el 08 de febrero de 2008, No. 61/027,432 radicada el 08 de febrero de 2008 y solicitud No. 12/058,278 radicada el 28 de marzo de 2008; nombrando al (los) CEDENTE(S) como inventor(es) y titulada "PRODUCTO DE CUIDADO BUCAL Y MÉTODOS DE USO Y FABRICACIÓN DEL MISMO"; 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 designe;

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.

93

Expediente de abogado No. 8190-00-OC

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)

94

Expediente de abogado No. 8190-00-OC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 25 de marzo de 2008.

(firma)
MICHAEL PRENCIPE
Dirección: 39 Spruce Street
Princeton Junction, NJ 08550

Estado de New Jersey
Condado de Hunterdon

El 25 de marzo de 2008, ante mi, 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:
DANIELLE L. HRIBIK
Notario Público de New Jersey
Identificación No. 2353780
Mi comisión vence el 21 de diciembre de 2011

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 27 de marzo de 2008.

(firma)
DIANE CUMMINS
Dirección: 501 Binghampton Lane
Livingston, NJ 07039

Estado de New Jersey
Condado de Hunterdon

El 27 de marzo de 2008, ante mi, 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:
DANIELLE L. HRIBIK
Notario Público de New Jersey
Identificación No. 2353780
Mi comisión vence el 21 de diciembre de 2011

95

Expediente de abogado No. 8190-00-OC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 24 de marzo de 2008.

(firma)
RAVI SUBRAMANYAM
Dirección: 18 Doyle Lane
Belle Mead, NJ 08502

Estado de New Jersey
Condado de Hunterdon

El 24 de marzo de 2008, ante mi, 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:
DANIELLE L. HRIBIK
Notario Público de New Jersey
Identificación No. 2353780
Mi comisión vence el 21 de diciembre de 2011

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 26 de marzo de 2008.

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

Estado de New Jersey
Condado de Hunterdon

El 26 de marzo de 2008, ante mi, 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:
DANIELLE L. HRIBIK
Notario Público de New Jersey
Identificación No. 2353780
Mi comisión vence el 21 de diciembre de 2011

96

Expediente de abogado No. 8190-00-OC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 25 de marzo de 2008.

(firma)
RALPH PETER SANTARPIA III
Dirección: 71 Woodbury Road
Edison, NJ 08820

Estado de New Jersey
Condado de Hunterdon

El 25 de marzo de 2008, ante mi, 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:
DANIELLE L. HRIBIK
Notario Público de New Jersey
Identificación No. 2353780
Mi comisión vence el 21 de diciembre de 2011

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 24 de marzo de 2008.

(firma)
SARITA V. MELLO
Dirección: 304 Holland Dr.
Somerset, NJ 08873

Estado de New Jersey
Condado de Hunterdon

El 24 de marzo de 2008, ante mi, 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:
DANIELLE L. HRIBIK
Notario Público de New Jersey
Identificación No. 2353780
Mi comisión vence el 21 de diciembre de 2011

97

Expediente de abogado No. 8190-00-OC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 24 de marzo de 2008.

(firma)
LYNETTE ZAIDEL
Dirección: 510 Cranford Ave.
Cranford, NJ 07016

Estado de New Jersey
Condado de Hunterdon

El 24 de marzo de 2008, ante mi, 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:
DANIELLE L. HRIBIK
Notario Público de New Jersey
Identificación No. 2353780
Mi comisión vence el 21 de diciembre de 2011

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 24 de marzo de 2008.

(firma)
SUMAN CHOPRA
Dirección: 6 Trotter Court
Monroe, NJ 08831

Estado de New Jersey
Condado de Hunterdon

El 24 de marzo de 2008, ante mi, 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:
DANIELLE L. HRIBIK
Notario Público de New Jersey
Identificación No. 2353780
Mi comisión vence el 21 de diciembre de 2011

98

Expediente de abogado No. 8190-00-OC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 25 de marzo de 2008.

(firma)
QIN WANG
Dirección: 50 Monica Way
Monmouth Junction, NJ 08852

Estado de New Jersey
Condado de Hunterdon

El 25 de marzo de 2008, ante mi, 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:
DANIELLE L. HRIBIK
Notario Público de New Jersey
Identificación No. 2353780
Mi comisión vence el 21 de diciembre de 2011

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 31 de marzo de 2008.

(firma)
GARY EDWARDS TAMBS
Dirección: 41 Beverly Drive
Belle Mead, NJ 08502

Estado de New Jersey
Condado de Hunterdon

El 31 de marzo de 2008, ante mi, 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:
DANIELLE L. HRIBIK
Notario Público de New Jersey
Identificación No. 2353780
Mi comisión vence el 21 de diciembre de 2011

99

Expediente de abogado No. 8190-00-OC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 26 de marzo de 2008.

(firma)
VIRGINIA MONSUL BARNES
Dirección: 115 Back Brook Rd.
Ringoes, NJ 08551

Estado de New Jersey
Condado de Hunterdon

El 26 de marzo de 2008, ante mi, 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:
DANIELLE L. HRIBIK
Notario Público de New Jersey
Identificación No. 2353780
Mi comisión vence el 21 de diciembre de 2011

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 24 de marzo de 2008.

(firma)
SERGIO LEITE
Dirección: 17 Stanford Drive
Kendall Park, NJ 08824

Estado de New Jersey
Condado de Hunterdon

El 24 de marzo de 2008, ante mi, 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:
DANIELLE L. HRIBIK
Notario Público de New Jersey
Identificación No. 2353780
Mi comisión vence el 21 de diciembre de 2011

100

Expediente de abogado No. 8190-00-OC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 24 de marzo de 2008.

(firma)
ERIC A. SIMON
Dirección: 280 Michael J. Smith Court
Somerset, NJ

Estado de New Jersey
Condado de Hunterdon

El 24 de marzo de 2008, ante mi, 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:
DANIELLE L. HRIBIK
Notario Público de New Jersey
Identificación No. 2353780
Mi comisión vence el 21 de diciembre de 2011

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 24 de marzo de 2008.

(firma)
RICHARD SCOTT ROBINSON
Dirección: 51 Ketcham Road
Belle Mead, NJ 08502

Estado de New Jersey
Condado de Hunterdon

El 24 de marzo de 2008, ante mi, 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:
DANIELLE L. HRIBIK
Notario Público de New Jersey
Identificación No. 2353780
Mi comisión vence el 21 de diciembre de 2011

101

Expediente de abogado No. 8190-00-OC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 25 de marzo de 2008.

(firma)
ANDRE M. MORGAN
Dirección: 11 Abbington Lane
Robbinsville, NJ 08691

Estado de New Jersey
Condado de Hunterdon

El 25 de marzo de 2008, ante mi, 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:
DANIELLE L. HRIBIK
Notario Público de New Jersey
Identificación No. 2353780
Mi comisión vence el 21 de diciembre de 2011

102

Expediente de abogado No. 8190-00-OC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 11 de abril de 2008.

(firma)
RAJNISH KOHLI
Dirección: 15 Joshua Dr.
Hillsborough, NJ 08844

Estado de New Jersey
Condado de Hunterdon

El 11 de abril de 2008, ante mi, 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:
DANIELLE L. HRIBIK
Notario Público de New Jersey
Identificación No. 2353780
Mi comisión vence el 21 de diciembre de 2011

103

Expediente de abogado No. 8190-00-OC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 26 de marzo de 2008.

(firma)
DONGHUI WU
Dirección: 3 Hughes Rd.
Bridgewater, NJ 08807

Estado de New Jersey
Condado de Hunterdon

El 26 de marzo de 2008, ante mi, 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:
DANIELLE L. HRIBIK
Notario Público de New Jersey
Identificación No. 2353780
Mi comisión vence el 21 de diciembre de 2011

104

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**

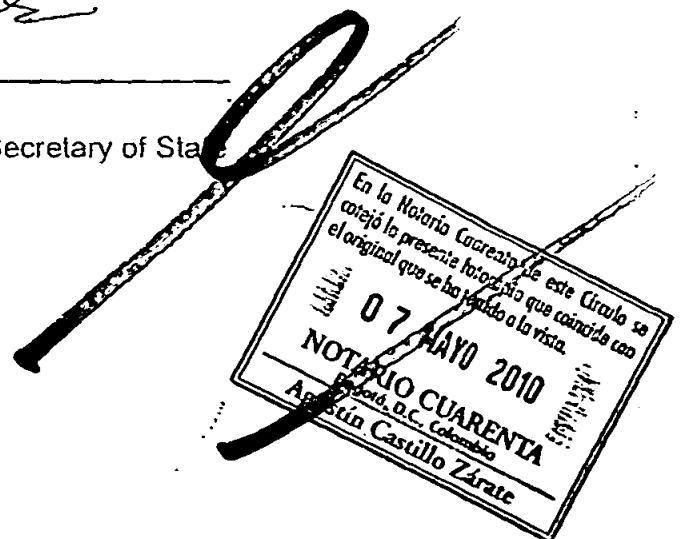
Certified

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



105

Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombrolamos 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 recabar 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 enseññas, 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) facultamos 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 desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el 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 desistirse, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombrolamos 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 patents 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 obtainers of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and recordal 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) interests) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm, desist, settle and compromise on my (our) behalf, 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 powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in New York, N.Y.

this OCT 29 2001

Signature

Name

SCOTT E THOMPSON



106

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de personalmente compareció ante mí

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

de

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.

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

Estado de con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

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

SCOTT E THOMPSON 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

VICE PRESIDENT & ASSOCIATE GENERAL COUNSEL TRADEMARK COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

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.

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

State of Delaware under date of May 13, 1997

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

Notario Público (sello)

ROSIE S. DIZON
Notary Public (Seal)

CERTIFICADO NOTARIAL PERSONA NATURAL

COUNTY

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 , comparecieron ante mí

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

Notario Público (sello)

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

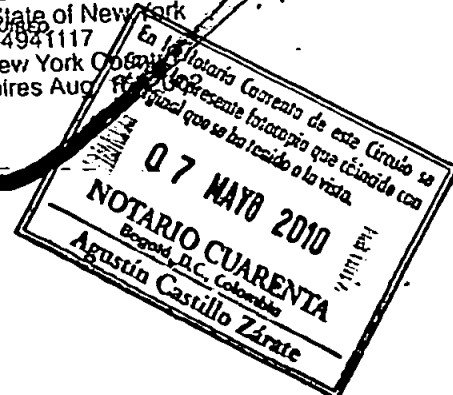
SCOTT E THOMPSON

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

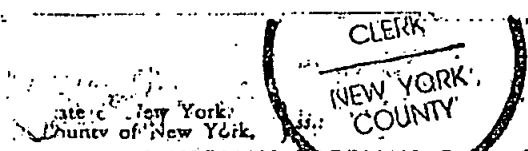
ROSIE S. DIZON
Notary Public (Seal)

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



107



252373

Form 1

State of New York
County of New York

I, NORMAN GOODMAN, 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

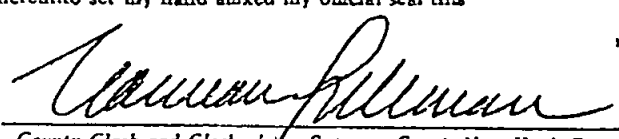
Rosie S. Dizon

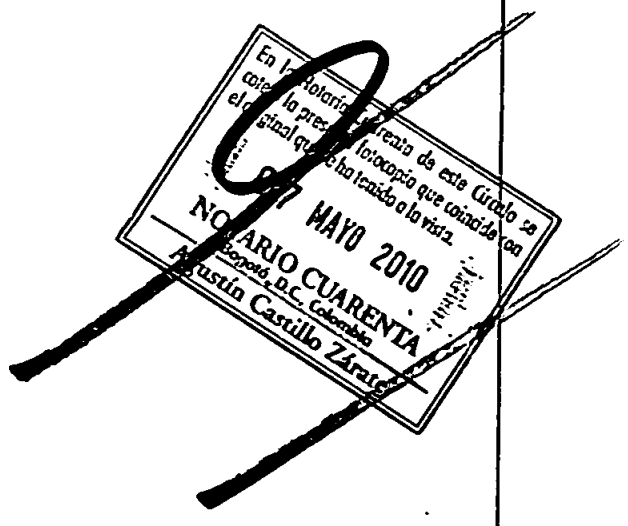
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his 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


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



108

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





GAVIRI A

109

ORGANIZACIÓN ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serfal

5562241

Datos de la oficina de registro

Clase de oficina: Registraduría ☐ Notaría ☒ Consulado ☐ Corregimiento ☐ Insp. de Policía ☐ Código 999

País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.

NOTARIA 32

Datos del inscrito

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 o Inspección de Policía

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.

Fecha de la defunción

Año 2004 Mes 10 Día 30 04:10 PM

Hora

Número de certificado de defunción

A- 2094375

Presunción de muerte

Juzgado que profiere la sentencia

Fecha de la sentencia

Año

Mes

Día

Documento presentado

Nombre y cargo del funcionario

Autorización judicial

Certificado Médico

X

ANDRÉS DÍAZ CAMPOS.-

R.M. No. 79982662

Datos del denunciante

Apellidos y nombres completos

EDGAR DAVID REGINO H.

Documentos de identificación (Clase y número)

C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA

Firma

Primer testigo

Apellidos y nombres completos

Documentos de identificación (Clase y número)

Firma

Segundo testigo

Apellidos y nombres completos

Documentos de identificación (Clase y número)

Firma

Fecha de inscripción

Año 2004 Mes 10 Día 02

Nombre y firma del funcionario que avisa

BLANCA LUCIA VALLEJO RESTREPO

NOTARIA 32

PADRES: ALFONSO CASTRO

ESPACIO PARA NOTAS

MERCEDES DUQUE

OTARIA 32

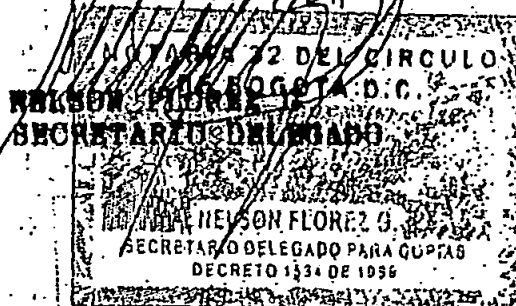
CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

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

CERTIFICO QUE

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número 55.622.41.....
que expido en la ciudad de Bogotá D.C., hoy 17 NOV 2004.....



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 t 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



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109362-00000-0000

Fecha: 2010-09-03 17:17:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 109



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE 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 ☐