



CSA125836

Organización y
Digitalización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109376-00000-0000

Fecha: 2010-09-03 17:36:59

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eva: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 105

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA A SE ENACIONAL

10-109376

21. EXPEDIENTE No.

PRODUCTO PARA EL CUIDADO ORAL Y MÉTODOS DE USO
Y FABRICACIÓN DE LOS MISMOS

54. TITULO

61. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

COLGATE - PALMOLIVE COMPANY

DOMICILIO

NUEVA YORK, NY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. BOGOTÁ, D.C.

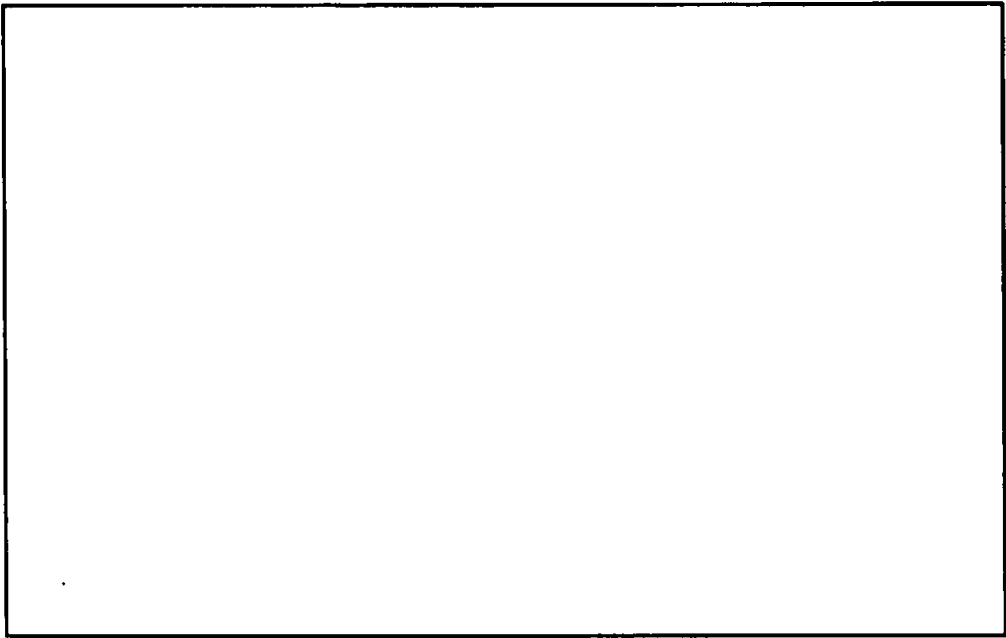
2

10

ANEXOS

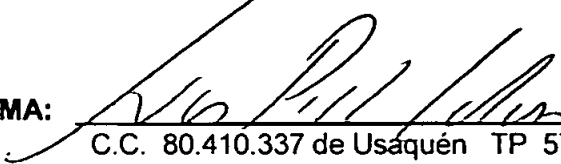
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 554.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada.**
- ☒ 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 \$ 1.118.000 (43*\$26.000).

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

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

113919

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 200176089-2

CIPD OFICIAL DE CAJA : 10 - 69,114
CHA : AGOSTO 20 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109376- -00000-0000

Fecha: 2010-09-03 17:36:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	VAL. PASO
IGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	052754327	332732204	19/08/2010	44,591,200.00

***** CONCEPTO *****

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMO	25,000.00
	TOTAL :	25,000.00

VAL: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

CIPD DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

RTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 67,706
CHA : AGOSTO 12 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109376- -00000-0000

Fecha: 2010-09-03 17:36:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Cr. PAGO
IBARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	052754327	325652493	12/05/2010	65,204,600.00

***** CONCEPTO *****

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

4: CINCUENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

LA 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.

113919

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 890176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 53,620

FECHA : JULIO 1 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109376- -00000-0000

Fecha: 2010-09-03 17:36:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 105

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	354677665	30/06/2010	28,097,800.00

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

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

SDM: 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.

113919

6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NTT : 800176080-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 51,018
FECHA : JUNIO 24 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109376- -00000-0000

Fecha: 2010-09-03 17:36:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Ch. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	80662282	23/06/2010	43,760,800.00

***** 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.

113919

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 67,675
FECHA : AGOSTO 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109376- -00000-0000

Fecha: 2010-09-03 17:36:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Ene: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	M. PESOS
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	052754367	325652493	13/08/2010	35,204,890.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE (A)	554,000.00
		TOTAL :	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°. _____

(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)

(10) International Publication Number
WO 2009/099452 A1

PCT

(51) International Patent Classification:

A61K 8/44 (2006.01) A61K 31/198 (2006.01)
A61K 8/25 (2006.01) A61P 1/02 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2008/058679

(22) International Filing Date:

28 March 2008 (28.03.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/027,435	8 February 2008 (08.02.2008)	US
61/027,431	8 February 2008 (08.02.2008)	US
61/027,432	8 February 2008 (08.02.2008)	US
61/027,420	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). ROBINSON, Richard, Scott [US/US]; 51 Ketchum Road, Belle Mead, NJ 08502 (US). MELLO, Sarita, V. [BR/US]; 304 Holland Drive, Somerset, NJ 08873 (US). SULLIVAN, Richard, J. [US/US]; 26 Brittany Court, Atlantic Highlands, NJ 07716 (US). CHOPRA, Suman, K. [US/US]; 6 Trotter Court, Monroe, NJ 08831 (US). DEPIERRO, Karen [US/US]; 9 Overbrook Road, Piscataway, NJ 08854 (US). ZAIDEL, Lynette [US/US]; 510 Cranford Avenue, Cranford, NJ 07016 (US). CHRISTOPOULOU, Constantina [US/US]; 10 Maher Drive, Monroe, NJ 08831 (US). SUBRAMANYAM, Ravi [US/US]; 18 Doyle Lane, Belle Mead, NJ 08502 (US). WU, Donghui [US/US]; 3 Hughes Road, Bridgewater, NJ 08807 (US). MORGAN, Andre, M. [US/US];

11 Abbington Lane, Robbinsville, NJ 08691 (US). SANTARPIA III, Ralph, Peter [US/US]; 71 Woodbury Road, Edison, NJ 08820 (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). KOHLI, Rajnish [GB/US]; 15 Joshua Drive, Hillsborough, NJ 08844 (US). BARNES, Virginia, Monsul [US/US]; 115 Back Brook Road, Ringoes, NJ 08551 (US). LEITE, Sergio [BR/US]; 17 Stanford 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, P.O. 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 a basic amino acid or salt thereof, and a small particle fraction; and to methods of using and of making these compositions.

WO 2009/099452 A1

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



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

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2009/099452 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 8/44 (2006.01) A61K 31/198 (2006.01)
A61K 8/25 (2006.01) A61P 1/02 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(74)

(21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/US2008/058679

(81)

(22) Fecha de Presentación Internacional:
28 de Marzo de 2008 (28.03.2008)

(25) Lenguaje de entrega: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

Agente: PARK, Ellen, K.; COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, 909 River Road, Piscataway, NJ 08854 (EU).
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.

(30) Datos de la Prioridad:
61/027,435 8 de Febrero de 2008 (08.02.2008) EU
61/027,431 8 de Febrero de 2008 (08.02.2008) EU
61/027,432 8 de Febrero de 2008 (08.02.2008) EU
61/027,420 8 de Febrero de 2008 (08.02.2008) EU

(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).

(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). ROBINSON, Richard, Scott [EU/EU]; 51 Ketchum Road, Belle Mead, NJ 08502 (EU). MELLO, Sarita, V. [BR/EU]; 304 Holland Drive, Somerset, NJ 08873 (EU). SULLIVAN, Richard, J. [EU/EU]; 29 Brittany Court, Atlantic Highlands, NJ 07716 (EU). CHOPRA, Suman, K. [EU/EU]; 6 Trotter Court, Monroe, NJ 07016 (EU). DEPIERRO, Karen [EU/EU]; 9 Overbrook Road, Piscataway, NJ 08854 (EU). ZAIDEL, Lynette [EU/EU]; 510 Cranford Avenue, Cranford, NJ 07016 (EU). CHRISTOPOULOU, Constantina [EU/EU]; 10 Maher Drive, Monroe, NJ 08831 (EU). SUBRAMANYAM, Ravi [EU/EU]; 18 Doyle Lane, Belle Mead, NJ 08502 (EU). WU, Donhui [EU/EU]; 3 Hughes Road, Bridgewater, NJ 08807 (EU). MORGAN, Andre, M. [EU/EU]; 11 Abbingtion Lane, Robbinsville, NJ 08691 (EU). SANTARPIA III, Ralph, Peter [EU/EU]; 71 Woodbury Road, Edison, NJ 08820 (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). KOHLI, Rajnish [GB/EU]; 15 Joshua Drive, Hillsborough, NJ 08844 (EU). BARNES, Virginia, Monsul [EU/EU]; 115 Back Brook Road, Ringoes, NJ 08551 (EU). LEITE, Sergio [BR/EU]; 17 Stanford Drive, Kendall Park, NJ 08824 (EU). SIMON, Eric, A. [EU/EU]; 280 Michael J. Smith Court, Somerset, NJ 08873 (EU).

Publicado:

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

(54) Título: PRODUCTO PARA EL CUIDADO ORAL Y MÉTODOS DE USO Y FABRICACIÓN DE LOS MISMOS

(57) Resumen: La presente invención se relaciona con composiciones de cuidado oral que comprenden un aminoácido básico o una sal del mismo, y una fracción de partícula; y a métodos de uso y fabricación de tales composiciones.

**PRODUCTO PARA EL CUIDADO ORAL Y MÉTODOS DE USO
Y FABRICACIÓN DE LOS MISMOS**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la
5 solicitud de patente de los Estados Unidos Ser. No.
61/027,435 presentada el 8 de febrero de 2008, la
solicitud de patente de los Estados Unidos Ser. No.
61/027,431 presentada el 8 de febrero de 2008, la
solicitud de patente de los Estados Unidos Ser. No.
10 61/027,432 presentada el 8 de febrero de 2008 y la
solicitud de patente de los Estados Unidos Ser. No.
61/027,420 presentada el 8 de febrero de 2008, el
contenido de las cuales se incorpora a este documento
por medio de esta referencia.

15 **CAMPO DE LA INVENCION**

Esta invención se refiere a composiciones para el
cuidado oral que comprende partículas pequeñas junto
con un a aminoácido fundamental o una de sus sales, y
a métodos de uso y de preparación de dichas
20 composiciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Arginina y otros aminoácidos fundamentales han
sido propuestos para uso en el cuidado oral y se
piensa que brindan beneficios de importancia para
25 combatir la formación de caries y la sensibilidad de
los dientes. Las pastas dentífricas a base de
arginina, como por ejemplo ProClude® o DenClude®,
contienen bicarbonato de arginina y carbonato de
calcio, pero no fluoruro. Se piensa que el ion
30 carbonato tiene propiedades cariostáticas y que el
calcio forma un complejo con la arginina para brindar
un efecto protector. El carbonato de calcio natural
(tiza), sin embargo, típicamente tiene una estructura

cristalina bien definida (lo que lo hace muy duro) y partículas relativamente grandes, y se debe moler para reducir su tamaño. Puede ser altamente abrasivo, lo que hace que el producto de carbonato de calcio sea
5 menos deseable para personas que tengan dientes sensibles.

Por lo tanto, hay necesidad de un producto estable para el cuidado oral que proporcione un aminoácido fundamental y minerales benéficos tales
10 como fluoruro y calcio, al tiempo que mantengan un valor de abrasión radioactiva de la dentina (RDA) bajo y brinde una protección óptima a pacientes que sufran de dientes hipersensibles.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

15 Se ha descubierto ahora que los beneficios de un aminoácido fundamental, por ejemplo, arginina, en el tratamiento y la profilaxis de dientes sensibles pueden mejorarse en gran medida por medio de la adición de materiales de partículas pequeñas, los que
20 en la presencia del aminoácido fundamental, ayuden a bloquear los microtúbulos dentinales que se cree que son los responsables de la hipersensibilidad dentinal.

La invención abarca composiciones para el cuidado oral y métodos para utilizarlas que son eficaces para
25 inhibir o reducir la acumulación de placas, reducir los niveles de bacterias productoras de ácido (cariogénicas), remineralizar los dientes y, en particular, reducir la hipersensibilidad dentinal. La invención también abarca composiciones y métodos para
30 limpiar la cavidad bucal y proporciona métodos mejorados de promover la salud bucal y/o sistémica, incluida la salud cardiovascular, por ejemplo, reduciendo el potencial de infecciones sistémicas vía los tejidos bucales.

35 La invención por lo tanto comprende una composición para el cuidado oral (una composición de

12

la invención), por ejemplo, a dentífrico, que comprende:

una cantidad eficaz de un aminoácido fundamental, libre o en forma de sal;

5 una fracción de partículas pequeñas que comprende por lo menos cerca del 5%, por ejemplo, por lo menos de cerca del 10 a cerca de 40% de la formulación en peso, donde las partículas tienen un d50 de menos de aproximadamente 5 μm ; y

10 opcionalmente, que comprende además una cantidad eficaz de una fuente de fluoruro, por ejemplo, una sal soluble de fluoruro.

La fracción de partículas pequeñas puede ser, por ejemplo, un abrasivo seleccionado, por ejemplo, de 15 carbonato de calcio precipitado y sílice y sus mezclas.

En algunas realizaciones, las composiciones pueden tener un valor bajo de abrasión dentinal 20 radioactiva (RDA), por ejemplo, menos de cerca de 140, por ejemplo, de cerca de 30 a cerca de 130, por ejemplo, de cerca de 30 a cerca de 70.

La composición opcionalmente comprende por lo menos cerca del 5%, por ejemplo, por lo menos cerca del 10%, por ejemplo, por lo menos cerca del 20% de un 25 abrasivo que tenga un d50 de menos de cerca de 5 μm , por ejemplo, de cerca de 0.5 μm a cerca de 5 μm , por ejemplo, sílice que tenga un d50 de cerca de 3 μm a cerca de 4 μm o carbonato de calcio precipitado con un d50 de cerca de 0.5 μm a cerca de 3 μm .

30 Por ejemplo, en una realización, el aminoácido fundamental es en la forma de bicarbonato de arginina, el fluoruro es monofluorofosfato de sodio y el abrasivo comprende carbonato de calcio precipitado.

En otra realización, el aminoácido fundamental es bicarbonato de arginina, el fluoruro es monofluorofosfato de sodio y el abrasivo comprende sílice.

5 En algunas realizaciones, la formulación comprende además un surfactante aniónico, por ejemplo, sulfato de laurilo y sodio; un polímero aniónico, por ejemplo, un copolímero de éter de metilvinilo y anhídrido maleico; y/o un agente antibacteriano, por
10 ejemplo, triclosán.

En realizaciones particulares, las composiciones de la invención son en la forma de un dentífrico que comprende ingredientes adicionales seleccionados de uno o más de los siguientes: agua, abrasivos,
15 surfactantes, agentes espumantes, vitaminas, polímeros, enzimas, humectantes, espesantes, agentes antimicrobianos, agentes de preservación, saborizantes, colorantes y/o combinaciones de los mismos.

20 Sin tener el propósito de quedar vinculado a ninguna teoría en particular, se piensa que la presencia de partículas pequeñas en una formulación con arginina y calcio puede ayudar a taponar los microtúbulos responsables de la hipersensibilidad
25 dental y ayudar a reparar las precarias lesiones en el esmalte y la dentina.

En una realización, se prefiere en general el carbonato de calcio precipitado al carbonato de calcio natural. Sin tener el propósito de quedar vinculado a
30 ninguna teoría en particular, se supone que el carbonato de calcio natural tiene una estructura altamente cristalina, que lo hace muy duro, mientras que el carbonato de calcio precipitado es amorfo y más friable, y por lo tanto, tiene una menor abrasividad,
35 al tiempo que mantiene un poder de limpieza adecuado.

Más aún, sorprendentemente se encontró que la combinación de fluoruro y un aminoácido fundamental, por ejemplo, arginina, en un producto de cuidado oral de acuerdo con realizaciones particulares de la presente invención produce beneficios inesperados más allá y cualitativamente diferentes de los que pueden observarse utilizando composiciones que comprenden cantidades eficaces de cualquiera de esos dos compuestos por separado, promoviendo la remineralización, reparando lesiones previas a las caries y acrecentando la salud bucal. Más aún, se ha encontrado que esta acción puede ser incrementada mediante el agregado de un abrasivo de partículas pequeñas, que puede actuar ayudando el llenado de microfisuras en el esmalte y microtúbulos en la dentina.

Sorprendentemente, se ha encontrado también que la presencia de un aminoácido fundamental reduce la adhesión bacteriana sobre la superficie de los dientes, particularmente cuando el aminoácido se proporciona en combinación con un surfactante aniónico. La combinación del aminoácido fundamental y el surfactante aniónico y/o un polímero aniónico por ejemplo, PVM/MA, también acrecienta la entrega de agentes antimicrobianos, particularmente el triclosán.

La invención adicionalmente abarca métodos para (i) reducir o inhibir la formación de caries dentales, (ii) reducir, reparar o inhibir lesiones previas a las caries del esmalte, por ejemplo, como se detecta mediante fluorescencia cuantitativa inducida por luz (QLF, por sus siglas en inglés) o medición eléctrica de caries (ECM, por sus siglas en inglés), (iii) reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes, (iv) reducir la hipersensibilidad de los dientes, (v) reducir o

15

inhibir la gingivitis, (vi) promover la curación de
 llagas o cortes en la boca, (vii) reducir los niveles
 de bacterias productoras de ácidos, (viii) aumentar
 los niveles relativos de las bacterias arginolíticas,
 5 (ix) inhibir la formación de biopelículas microbianas
 en la cavidad oral, (x) levantar y/o mantener el pH de
 las placas a niveles de por lo menos pH 5.5 después de
 una confrontación con azúcar, (xi) reducir la
 acumulación de placas, (xii) reducir la sequedad de la
 10 boca, (xiii) reducir la erosión, (xiv) blanquear los
 dientes, (xv) inmunizar o proteger los dientes contra
 bacterias cariogénicas, (xvi) limpiar los dientes y la
 cavidad oral y/o (xvii) promover la salud sistémica,
 incluida la salud cardiovascular, por ejemplo, por
 15 reducción de la probabilidad de una infección
 sistémica vía los tejidos orales, donde los métodos
 comprenden la aplicación de una composición de la
 invención a la cavidad oral, por ejemplo, aplicando
 una composición de la invención a la cavidad oral de
 20 un paciente en necesidad de ello.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Descripción General

La invención por lo tanto comprende una
 composición para el cuidado oral (Composición 1.0) que
 25 comprende

una cantidad eficaz de un aminoácido fundamental
 libre o en forma de sal;

una fracción de partículas pequeñas que comprende
 por lo menos cerca del 5%, por ejemplo, por lo menos
 30 cerca del 20% de la formulación en peso, donde las
 partículas tienen un d50 de menos de aproximadamente 5
 µm; y

opcionalmente, que comprende además una cantidad
 eficaz de una fuente de fluoruro, por ejemplo, una sal
 35 fluoruro soluble; por ejemplo cualquiera de las

16

siguientes composiciones:

Composición 1.0 donde el aminoácido fundamental es arginina, lisina, citrulina, ornitina, creatina, histidina, ácido diaminobutanoico, ácido
5 diaminopropiónico, sales de ellos y/o combinaciones de los mismos.

Composición 1.0 o 1.0.1 donde el aminoácido fundamental tiene la configuración L.

Cualquiera de las composiciones precedentes que
10 se proporciona en la forma de una sal de un di- o tri-péptido que comprende el aminoácido fundamental.

Cualquiera de las composiciones precedentes donde el aminoácido fundamental es arginina, por ejemplo, L-arginina.

15 Cualquiera de las composiciones precedentes donde el aminoácido fundamental está parcial o totalmente en forma de sal.

Cualquiera de las composiciones precedentes donde el aminoácido fundamental comprende fosfato de
20 arginina.

Cualquiera de las composiciones precedentes donde el aminoácido fundamental comprende clorhidrato de arginina.

Cualquiera de las composiciones precedentes donde
25 el aminoácido fundamental comprende sulfato de arginina.

Cualquiera de las composiciones precedentes donde el aminoácido fundamental comprende bicarbonato de arginina.

30 Cualquiera de las composiciones precedentes donde la sal del aminoácido fundamental se forma *in situ* durante la formulación por neutralización del aminoácido fundamental con un ácido o la sal de un

17

ácido.

Cualquiera de las composiciones precedentes donde la sal del aminoácido fundamental es formada por neutralización del aminoácido fundamental para formar una premezcla antes de la combinación con la sal fluoruro.

Cualquiera de las composiciones precedentes donde el aminoácido fundamental está presente en una cantidad correspondiente a cerca de 0.1 % a cerca de 15% en peso, por ejemplo, de cerca de 1% a cerca de 10%, por ejemplo, de cerca de 3% a cerca de 10% del peso total de la composición, donde el peso del aminoácido fundamental se calcula como base libre.

Composición 1.0.11 donde el aminoácido fundamental está presente en una cantidad de cerca del 7.5% en peso del peso total de la composición.

Composición 1.0.11 donde el aminoácido fundamental está presente en una cantidad de cerca del 5% del peso total de la composición.

Composición 1.0.11 donde el aminoácido fundamental está presente en una cantidad de cerca del 3.75% en peso del peso total de la composición.

Composición 1.0.11 donde el aminoácido fundamental está presente en una cantidad de cerca del 1.5 % en peso del peso total de la composición.

Cualquiera de las composiciones precedentes donde la sal fluoruro es fluoruro estannoso, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato de sodio, fluorosíliceto de sodio, fluorosílicato de amonio, aminofluoruro (por ejemplo, N'-octadeciltrimetilendiamin-N,N,N'- tris(2-etanol)-dihidrofluoruro), fluoruro de amonio, fluoruro de titanio, hexafluorosulfato y sus combinaciones.

Cualquiera de las composiciones precedentes

18

donde la sal fluoruro es un fluorofosfato.

Cualquiera de las composiciones precedentes donde la sal fluoruro es sodio monofluorofosfato.

5 Cualquiera de las composiciones precedentes donde la sal fluoruro está presente en una cantidad de cerca de 0.01% a cerca de 2% en peso del peso total de la composición.

10 Cualquiera de las composiciones precedentes donde la sal fluoruro proporciona un ion fluoruro en una cantidad de cerca de 0.1 a cerca de 0.2% del peso total de la composición.

Cualquiera de las composiciones precedentes donde la sal fluoruro soluble proporciona iones fluoruro en una cantidad de cerca de 50 a cerca de 25,000 ppm.

15 Cualquiera de las composiciones precedentes que es un producto para enjuagar la boca con de 100 a cerca de 250 ppm de iones fluoruro disponibles.

20 Cualquiera de las composiciones precedentes que es un dentífrico con de cerca de 750 a cerca de 2000 ppm de iones fluoruro disponibles.

Cualquiera de las composiciones precedentes donde la composición comprende de cerca de 750 a cerca de 2000 ppm de ion fluoruro.

25 Cualquiera de las composiciones precedentes donde la composición comprende de cerca de 1000 a cerca de 1500 ppm de ion fluoruro.

Cualquiera de las composiciones precedentes donde la composición comprende cerca de 1450 ppm de ion fluoruro.

30 Cualquiera de las composiciones precedentes donde el pH es entre cerca de 6 y cerca de 9, por ejemplo, cerca de 6.5 a cerca de 7.4 o cerca de 7.5 a cerca de 9.

19

Cualquiera de las composiciones precedentes donde el pH es entre cerca de 6.5 y cerca de 7.4.

Cualquiera de las composiciones precedentes donde el pH es aproximadamente neutro.

5 Cualquiera de las composiciones precedentes donde el pH es de cerca de 8.5 a cerca de 9.5.

Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además un abrasivo o un conjunto de partículas.

10 La composición inmediatamente precedente donde el abrasivo o el conjunto de partículas se selecciona de bicarbonato de sodio, de fosfato de calcio (por ejemplo, fosfato dicálcico dihidratado), sulfato de calcio, carbonato de calcio precipitado, sílice (por
15 ejemplo, sílice hidratada), óxido de hierro, óxido de aluminio, perlita, partículas plásticas, por ejemplo, polietileno y sus combinaciones.

La composición inmediatamente precedente donde el abrasivo se selecciona de fosfato de calcio (por
20 ejemplo, fosfato dicálcico dihidratado), sulfato de calcio, carbonato de calcio precipitado, sílice (por ejemplo, sílice hidratada), pirofosfato de calcio y sus combinaciones.

Cualquiera de las composiciones precedentes que
25 comprende un abrasivo en una cantidad de cerca de 15% a cerca de 70 % en peso del peso total de la composición.

Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende una fracción de un abrasivo de partículas
30 pequeñas de por lo menos aproximadamente 5% con un d50 menor que aproximadamente 5 μ m.

Cualquiera de las composiciones precedentes con un RDA menor que aproximadamente 150.

70

Cualquiera de las composiciones precedentes con un RDA de cerca de 30 a cerca de 130.

Cualquiera de las composiciones precedentes con un RDA de cerca de 30 a cerca de 70.

5 Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende por lo menos cerca de 5% de sílice amorfa sintética de partículas pequeñas (d50 de cerca de 3 a cerca de 4 μ m).

10 Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende por lo menos cerca de 20% carbonato de calcio precipitado de partículas pequeñas (d50 cerca de 0.5 a cerca de 3 μ m).

Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además un agente anticálculos.

15 Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además un agente anticálculos que es un polifosfato, por ejemplo, pirofosfato, tripolifosfato, o hexametafosfato, por ejemplo, en forma de sal sódica.

20 Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende por lo menos un surfactante.

Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende por lo menos un surfactante seleccionado de sulfato de laurilo y sodio, cocamidopropilo de betaína y sus combinaciones.

25 Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende un surfactante aniónico.

Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende sulfato de laurilo y sodio.

30 Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende por lo menos un humectante.

Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende por lo menos un humectante seleccionado de

21

glicerina, sorbitol y sus combinaciones.

Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende por lo menos un polímero.

Cualquiera de las composiciones precedentes que
5 comprende por lo menos un polímero seleccionado de
glicoles de polietileno, copolímeros polivinilmetil
éter y ácido maleico, polisacáridos (por ejemplo,
derivados de la celulosa, por ejemplo carboximetil
celulosa o goma de polisacáridos, por ejemplo goma de
10 xantano o goma de carragina) y sus combinaciones.

Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende tiras o fragmentos de goma.

Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende saborizantes, fragancias y/o colorantes.

15 Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende agua.

Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende un agente antibacteriano.

Cualquiera de las composiciones precedentes que
20 comprende un agente antibacteriano seleccionado de
difenil éter halogenado (por ejemplo, triclosán),
extractos de hierbas y aceites esenciales (por
ejemplo, extracto de romero, extracto de té, extracto
de magnolia, timol, mentol, eucaliptol, geraniol,
25 carvacrol, citral, hinokitol, catecol, salicilato de
metilo, galato de epigalocatequina, epigalocatequina,
ácido gálico, extracto de miswak, extracto de sea-
buckthorn), antisépticos bisguanida (por ejemplo,
clorhexidina, alexidina o octenidina), compuestos de
30 amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de
cetilpiridinio (CPC), cloruro de benzalconio, cloruro
de tetradecilpiridinio (TPC), cloruro de N-tetradecil-
4-etilpiridinio (TDEPC)), antisépticos fenólicos,
hexetidina, octenidina, sanguinarina, povidona yodada,

delmopinol, salifluor, iones metálicos (por ejemplo, sales de cinc, por ejemplo, citrato de cinc, sales estannosas, sales de cobre, sales de hierro), sanguinarina, propolis y agentes oxigenantes (por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peroxiborato o peroxicarbonato de sodio amortiguado), ácido ftálico y sus sales, ácido monopertálico y sus sales y ésteres, estearato de ascorbilo, oleoil sarcosina, sulfato de alquilo, sulfosuccinato de dioctilo, salicilanilida, bromuro de domifeno, delmopinol, octapinol y otros derivados de piperidino, preparados de niacin, sales clorito; y mezclas de cualquiera de los precedentes.

Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende un compuesto antiinflamatorio, por ejemplo, un inhibidor de por lo menos un factor pro-inflamatorio huésped seleccionado de metaloproteinasas de matriz(MMP), ciclooxigenasas (COX), PGE₂, interleuquina 1 (IL-1), enzima convertidora de IL-1 β (ICE), factor de crecimiento transformador β 1 (TGF- β 1), inducible óxido nítrico sintasa (iNOS), hialuronidasa, catepsina, factor nuclear kappa B (NF- κ B), y IL-1 Receptor Asociado Quinasa (IRAK), por ejemplo, seleccionado de aspirina, ketorolac, flurbiprofen, ibuprofen, naproxen, indometacin, aspirina, ketoprofen, piroxicam, ácido meclofenámico, ácido nordihidroguaiarético y sus mezclas.

Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende un antioxidante, por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en co-enzima Q10, PQQ, vitamina C, vitamina E, vitamina A, anetol-ditiotona y sus mezclas.

Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende triclosán.

Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende un agente antibacteriano en una cantidad de

cerca de 0.01% a cerca de 5% del peso total de la composición.

Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende triclosán en una cantidad de cerca de 0.01 a
5 cerca de 1 por ciento en peso del peso total de la composición.

Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende triclosán en una cantidad de cerca de 0.3% del peso total de la composición.

10 Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende triclosán y una fuente de ion Zn^{2+} , por ejemplo, citrato de cinc.

Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende un agente blanqueador.

15 Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende un agente blanqueador seleccionado del grupo que consiste en peróxidos, cloritos metálicos, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos, hipocloritos y sus combinaciones.

20 Cualquiera 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, sales de peroxifosfato, peroxicarbonato, perborato,
25 peroxisilicato o persulfato; por ejemplo peroxifosfato de calcio, perborato de sodio, peróxido de carbonato de sodio, peroxifosfato de sodio, y persulfato de potasio), o complejos de polímeros de peróxido de hidrógeno tales como complejos de polímeros de
30 peróxido de hidrógeno-polivinil pirrolidona.

Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además una fuente de calcio y fosfato seleccionada de (i) complejos de calcio-vidrio, por ejemplo, fosfosilicatos de calcio y sodio, y (ii)

24

complejos de calcio-proteína , por ejemplo, fosfopéptidos de caseína-fosfato de calcio amorfo .

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

Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende además un agente que interfiere o evita una
10 adhesión bacteriana, por ejemplo, solbroi o chitosan.

Cualquiera de las composiciones precedentes que además comprende una sal de sodio fisiológicamente aceptable, por ejemplo, nitrato de potasio, citrato de potasio o cloruro de potasio, en una cantidad eficaz
15 para reducir la sensibilidad dentinal.

Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende desde cerca de 0.1% a cerca de 7.5% de una sal de potasio fisiológicamente aceptable, por ejemplo, nitrato de potasio y/o cloruro de potasio.

20 Cualquiera de las composiciones precedentes donde la sal de un aminoácido fundamental es bicarbonato de arginina , el fluoruro es monofluorofosfato de sodio y el abrasivo es carbonato de calcio precipitado.

Cualquiera de las composiciones precedentes donde
25 la sal del aminoácido fundamental es bicarbonato de arginina, el fluoruro es monofluorofosfato de sodio y el abrasivo es sílice.

Cualquiera de las composiciones precedentes eficaces al ser aplicadas a la cavidad oral, por
30 ejemplo, mediante un cepillado, para (i) reducir o inhibir la formación de caries dentales, (ii) reducir, reparar o inhibir lesiones previas a las caries del esmalte, por ejemplo, como se detecta mediante fluorescencia cuantitativa inducida por luz (QLF, por

25

sus siglas en inglés) o medición eléctrica de caries (ECM, por sus siglas en inglés), (iii) reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes, (iv) reducir la hipersensibilidad de los dientes, (v) reducir o inhibir la gingivitis, (vi) promover la curación de llagas o cortes en la boca, (vii) reducir los niveles de bacterias productoras de ácidos, (viii) aumentar los niveles relativos de las bacterias arginolíticas, (ix) inhibir la formación de biopelículas microbianas en la cavidad oral, (x) levantar y/o mantener el pH de las placas a niveles de por lo menos pH 5.5 después de una confrontación con azúcar, (xi) reducir la acumulación de placas, (xii) reducir la sequedad de la boca, (xiii) limpiar los dientes y la cavidad oral, (xiv) reducir la erosión, (xv) blanquear los limpiar los dientes, y/o (xvi) inmunizar los dientes contra bacterias cariogénicas.

Una composición obtenida u obtenible por combinación de los ingredientes como se establece en cualquiera de las composiciones precedentes.

Cualquiera de las composiciones precedentes in una forma seleccionada de enjuague bucal, pasta dentífrica, gel para dientes, polvo para dientes, gel no abrasivo, crema, espuma, rocío bucal, pastilla, tableta oral, implemento dental y producto para el cuidado de mascotas.

Cualquiera de las composiciones precedentes donde la composición es una pasta dentífrica.

Cualquiera de las composiciones precedentes donde la composición es una pasta dentífrica que opcionalmente comprende además uno o más de los siguientes: agua, abrasivos, surfactantes, agentes espumantes, vitaminas, polímeros, enzimas, humectantes, espesantes, agentes antimicrobianos,

agentes de preservación, saborizantes, colorantes y/o sus combinaciones.

Cualquiera de las composiciones precedentes 1.0 a 1.0.76 donde la composición es un producto para
5 enjuagar la boca.

En otra realización, la invención abarca una Composición de la invención (Composición 1.1), por ejemplo, de acuerdo con cualquiera de las composiciones precedentes 1.0 - 1.0.79, que comprende
10 una cantidad eficaz de un aminoácido fundamental libre o en forma de sal;

una cantidad eficaz de una fuente de fluoruro, por ejemplo, una sal fluoruro soluble;

un surfactante aniónico, por ejemplo, sulfato de laurilo y sodio.
15

En otra realización, la invención abarca una Composición de la invención (Composición 1.2) por ejemplo, de acuerdo con cualquiera de las composiciones precedentes 1.0 - 1.0.79, que comprende
20 una cantidad eficaz de un aminoácido fundamental libre o en forma de sal;

una cantidad eficaz de una fuente de fluoruro, por ejemplo, una sal fluoruro soluble;

un surfactante aniónico, por ejemplo, sulfato de laurilo y sodio ;
25

un polímero aniónico, por ejemplo, un copolímero de éter metilvinílico y anhídrido maleico; y

un agente antibacteriano, por ejemplo, triclosán.

En otra realización, la invención abarca una
30 Composición de la invención (Composición 1.3) por ejemplo, de acuerdo con de las composiciones precedentes 1.0 - 1.0.79, que comprende

26

una cantidad eficaz de un aminoácido fundamental libre o en forma de sal;

una cantidad eficaz de una fuente de fluoruro, por ejemplo, una sal fluoruro soluble; y

5 un abrasivo de partículas pequeñas con un RDA de menos de aproximadamente 160, por ejemplo, cerca de 30 a cerca de 130, por ejemplo, que comprende por lo menos cerca de 5% de un abrasivo con un d50 menor que aproximadamente 5 micrometros, por ejemplo, sílice con
10 un d50 de cerca de 3 a cerca de 4 μm o carbonato de calcio precipitado con un d50 de cerca de 0.5 a cerca de 3 μm .

En otra realización, la invención abarca un
15 método (Método 2) para mejorar la salud oral que comprende aplicar una cantidad eficaz de la composición oral de cualquiera de las realizaciones según las Composiciones 1.0, 1.1, 1.2, 1.3 o 1.4. a la cavidad oral de un paciente que lo necesite, por
20 ejemplo, un método para:

reducir o inhibir la formación de caries dentales,

reducir, reparar o inhibir lesiones del esmalte previas a las caries, por ejemplo, como se detecta
25 mediante fluorescencia cuantitativa inducida por luz (QLF) o medición eléctrica de caries (ECM),

reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes,

reducir la hipersensibilidad de los dientes,

30 reducir o inhibir la gingivitis,

promover la curación de llagas o cortes en la boca,

reducir los niveles de bacterias productoras de

27

ácidos,

aumentar los niveles relativos de las bacterias arginolíticas,

5 inhibir la formación de biopelículas microbianas en la cavidad oral,

levantar y/o mantener el pH de las placas a niveles de por lo menos pH 5.5 después de una confrontación con azúcar,

reducir la acumulación de placas,

10 reducir la erosión,

blanquear los dientes,

mejorar la salud sistémica,

15 inmunizar o proteger los dientes contra bacterias cariogénicas y/o limpiar los dientes y la cavidad oral.

La invención comprende además el uso de arginina en la fabricación de una Composición de la invención, por ejemplo, para usar en cualquiera de las indicaciones establecidas en el Método 2.

20 La invención proporciona además una composición para el cuidado oral que comprende un aminoácido fundamental, en forma libre o de sal, y un material abrasivo, donde el material abrasivo incluye una fracción de partículas pequeñas que comprende por lo
25 menos cerca del 5% en peso del peso total de la composición, donde las partículas de la fracción de partículas pequeñas tiene un d50 de menos de 5 µm, para usar en el tratamiento de dientes sensibles dentro de la cavidad oral de un paciente. Se ha
30 encontrado sorprendentemente que dicha composición, incluida la combinación del aminoácido fundamental y la fracción de partículas pequeñas del abrasivo, acrecienta la oclusión dentinal de los dientes.

La invención proporciona además una composición para el cuidado oral que comprende un aminoácido fundamental, en forma libre o de sal, y una fracción de partículas pequeñas que comprende por lo menos
5 cerca del 5% de la composición en peso, donde las partículas de la fracción de partículas pequeñas tienen un d50 de menos de cerca de 5 μm , para acrecentar la oclusión dentinal dentro de la cavidad oral de un paciente.

10 La invención proporciona además el uso de un aminoácido fundamental, en forma libre o de sal, en una composición para el cuidado oral que comprende una fracción de partículas pequeñas que comprende por lo menos cerca del 5% en peso de la composición, donde
15 las partículas de la fracción de partículas pequeñas tienen un d50 de menos de cerca de 5 μm , para acrecentar la oclusión dentinal dentro de la cavidad oral de un paciente.

La invención proporciona además el uso de un
20 aminoácido fundamental, en forma libre o de sal, para la fabricación de un medicamento que incluye una fracción de partículas pequeñas que comprende por lo menos cerca del 5% en peso del medicamento, donde las partículas de la fracción de partículas pequeñas
25 tienen un d50 de menos de cerca de 5 μm , para acrecentar la oclusión dentinal dentro de la cavidad oral de un paciente.

La invención proporciona además un método para tratar dientes sensibles dentro de la cavidad oral,
30 donde el método comprende tratar la cavidad oral de un paciente con una composición para el cuidado oral que comprende un aminoácido fundamental, en forma libre o de sal, y una fracción de partículas pequeñas que comprende por lo menos cerca del 5% en peso de la
35 composición, donde las partículas de la fracción de partículas pequeñas tienen un d50 de menos de cerca de

5 μ m, para acrecentar la oclusión dentinal.

Por lo tanto, el técnico capacitado en el cuidado oral podrá apreciar que un sorprendente efecto y ventaja técnica de una acrecentada oclusión dentinal
5 de dientes sensibles puede resultar de la formulación y uso de una composición para el cuidado oral, por ejemplo un dentífrico, de acuerdo con uno o más aspectos de la invención, que está dirigida a proporcionar combinaciones de componentes o
10 ingredientes activos, y preferentemente sus respectivas cantidades, dentro de la composición.

Los niveles de los ingredientes activos variarán de acuerdo con la naturaleza del sistema de entrega y el particular principio activo. Por ejemplo, el
15 aminoácido fundamental puede estar presenta a niveles desde, por ejemplo, cerca de 0.1 a cerca de 20% en peso (expresado como el peso de la base libre), por ejemplo, cerca de 0.1 a cerca de 3% en peso para un producto para enjuagar la boca, cerca de 1 a cerca de
20 10% en peso para una pasta dentífrica para el consumidor en general o cerca de 7 a cerca de 20 % para un producto recetado o para un tratamiento profesional. El fluoruro puede estar presente a niveles de, por ejemplo, cerca de 25 a cerca de 10,000
25 ppm, por ejemplo cerca de 25 a cerca de 250 ppm para un producto para enjuagar la boca, cerca de 750 a cerca de 2,000 ppm para una pasta dentífrica para el consumidor en general , o cerca de 2,000 a cerca de 10,000 ppm para un producto recetado o para un
30 tratamiento profesional. Los niveles del agente antibacteriano variarán de una manera similar, siendo los niveles usados en una pasta dentífrica, por ejemplo, cerca de 5 a cerca de 15 veces mayores que los usados en un producto para enjuagar la boca. Por
35 ejemplo, un producto para enjuagar la boca con triclosán puede contener, por ejemplo, cerca de 0.03%

de triclosán mientras que una pasta dentífrica con triclosán puede contener cerca de 0.3% en peso de triclosán.

Aminoácidos fundamentales

5 Los aminoácidos fundamentales que pueden utilizarse en las composiciones y los métodos de la invención incluyen no sólo aminoácidos fundamentales que ocurren naturalmente, tales como arginina, lisina, y histidina, pero también todo aminoácido fundamental
10 que tenga un grupo carboxilo y un grupo amino en la molécula, que sea soluble en agua y proporcione una solución acuosa con un pH de aproximadamente 7 o mayor.

Por lo tanto, los aminoácidos fundamentales
15 incluyen, entre otros, arginina, lisina, citrulina, ornitina, creatina, histidina, ácido diaminobutanoico, ácido diaminopropiónico, sus sales o sus combinaciones. En una particular realización, los aminoácidos fundamentales se seleccionan de arginina,
20 citrulina, y ornitina.

En ciertas realizaciones, el aminoácido fundamental es arginina, por ejemplo, l-arginina o una de sus sales.

En algunas realizaciones el aminoácido
25 fundamental comprende por lo menos un intermediario producido en el sistema arginina deiminasa. El intermediario producido en el sistema arginina deiminasa puede ser útil en una composición para el cuidado oral para proporcionar la neutralización de
30 las placas para el control y/o la prevención de las caries. La arginina es un aminoácido fundamental natural que puede ser hallado en la cavidad oral. La arginina en la boca puede ser utilizada por ciertas cepas bacterianas de placas dentales tales como *S.*
35 *sanguis*, *S. gordonii*, *S. parasanguis*, *S. rattus*, *S.*

31

5 *milleri*, *S. anginosus*, *S. faecalis*, *A. naeslundii*, *A. odonolyticus*, *L. cellobiosus*, *L. brevis*, *L. fermentum*, *P. gingivalis*, y *T. denticola* para su supervivencia. Dichos organismos pueden perecer en el entorno ácido
que puede estar presente en zonas cercanas a la superficie de los dientes donde cepas cariogénicas acidogénicas y acidúricas pueden utilizar azúcares para producir ácidos orgánicos. Por lo tanto, estas cepas arginolíticas pueden descomponer la arginina en
10 amonio para producir la alcalinidad que les permite sobrevivir y, además, amortiguan las placas y crean un entorno hostil para los sistemas cariogénicos.

Dichos organismos arginolíticos pueden catabolizar la arginina mediante un sistema de vías
15 enzimáticas celulares conocido como el "sistema de la arginina deiminasa" por el que se forman intermediarios. A través de estas vías, la L-arginina puede ser descompuesta a L-citrulina y amonio por la arginina deiminasa. La L-citrulina puede entonces ser
20 descompuesta por la ornitina transcarbamoyltransferasa en la presencia de fosfato inorgánico a L-ornitina y fosfato de carbamilo. La carbamato kinasa puede entonces descomponer el fosfato de carbamilo para formar otra molécula de amonio y dióxido de carbono,
25 y en el proceso también forma ATP (5'-trifosfato de adenosina). El ATP puede ser utilizado por la bacteria arginolítica como una fuente de energía para el crecimiento. Por lo tanto, cuando es utilizado, el sistema arginina deiminasa system puede producir dos
30 moléculas de amonio.

Se ha encontrado que, en algunas realizaciones, el amonio puede ayudar a neutralizar el pH de las placas orales para controlar y/o prevenir las caries dentales.

35 La composición para el cuidado oral de algunas

32

realizaciones de la presente invención puede incluir intermediarios producidos en el sistema arginina deiminasa. Dichos intermediarios pueden incluir citrulina, ornitina y fosfato de carbamilo. En algunas realizaciones, la otra composición para el cuidado incluye citrulina. En algunas realizaciones, la composición para el cuidado oral incluye ornitina. En algunas realizaciones, la composición para el cuidado oral incluye fosfato de carbamilo. En otras realizaciones, la composición para el cuidado oral incluye cualquier combinación de citrulina, ornitina, fosfato de carbamilo y/o otros intermediarios producidos por el sistema arginina deiminasa.

La composición para el cuidado oral puede incluir los intermediarios arriba descritos en una cantidad eficaz. En algunas realizaciones, la composición para el cuidado oral incluye cerca de 1 mmol/L a cerca de 10 mmol/L de intermediario. En otras realizaciones, la composición para el cuidado oral incluye cerca de 3 mmol/L a cerca de 7 mmol/L de intermediario. En otras realizaciones, la composición para el cuidado oral incluye cerca de 5 mmol/L de intermediario.

Las composiciones de la invención tienen el propósito de ser usadas topicalmente en la boca y, por lo tanto, para el uso de la presente invención deben ser seguras para dicho uso, en las cantidades y concentraciones dadas. Las sales apropiadas incluyen sales conocidas en la técnica como farmacéuticamente aceptables y son generalmente consideradas como fisiológicamente aceptables en las cantidades y las concentraciones dadas. Las sales fisiológicamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos o bases orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de adición ácida formadas por ácidos que forman un anión

fisiológicamente aceptable, por ejemplo, un clorhidrato o bromuro, y sales de adición básica formadas por bases que forman un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo aquellas
 5 derivadas de metales alcalinos tales como potasio y sodio o metales alcalinotérreos como calcio y magnesio. Las sales fisiológicamente aceptables pueden obtenerse utilizando procedimientos estándar conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un
 10 compuesto suficientemente básico, como una amina, con un ácido apropiado para dar un anión fisiológicamente aceptable.

En diversas realizaciones, el aminoácido fundamental se encuentra presente en una cantidad de
 15 cerca de 0.5% a cerca de 20% en peso del peso total de la composición, cerca de 1% a cerca de 10% en peso del peso total de la composición, por ejemplo cerca de 1.5%, cerca de 3.75%, cerca de 5% o cerca de 7.5% en peso del peso total de la composición.

20 RDA: RDA es una abreviatura de abrasión dentinal radioactiva, una medida relativa de la abrasividad. Tópicamente, dientes extraídos de humanos o vacas se irradian en un flujo de neutrones, se los monta en metilmetacrilato (pegamento de hueso), se les saca el
 25 esmalte, inserta en una maquina cepilladora y se los cepilla de conformidad con los estándares de la Asociación Dental Estadounidense [American Dental Association o ADA] (cepillo de dientes de referencia, 150 g de presión, 1500 cepilladas, agua-pasta
 30 dentífrica en una proporción 4-a-1). Se mide entonces y se registra la radioactividad del agua del enjuague. Para control del experimento, se repite la prueba con una pasta dentífrica de referencia de la ADA hecha de pirofosfato de calcio, dándose a esta medición un
 35 valor de 100 para calibrar la escala relativa.

Fuente de ion fluoruro

Las composiciones para el cuidado oral pueden además incluir una o más fuentes de ion fluoruro, por ejemplo, sales fluoruro solubles. En las presentes
5 composiciones, se pueden emplear como fuentes de fluoruro soluble una amplia gama de materiales que producen iones fluoruro. Se pueden encontrar ejemplos de materiales apropiados productores de iones fluoruro en la Patente de Estados Unidos No. 3,535,421 a
10 Briner y col.; la Patente de Estados Unidos No. 4,885,155 a Parran, Jr. y col. y la Patente de Estados Unidos 3,678,154 a Widder y col., las que se incorporan a este documento por esta referencia.

Fuentes de ion fluoruro representativas incluyen,
15 entre otras, fluoruro estannoso, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato de sodio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluoruroamina, fluoruro de amonio y sus combinaciones. En ciertas realizaciones la fuente de
20 ion fluoruro incluye fluoruro estannoso, fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio así como sus mezclas.

En ciertas realizaciones, la composición para el cuidado oral de la invención puede también contener
25 una fuente de iones fluoruro o un ingrediente que proporciona flúor en cantidades suficiente para suministrar de cerca de 25 ppm a 25,000 ppm de iones fluoruro, generalmente por lo menos cerca de 500 ppm, por ejemplo, de cerca de 500 a cerca de 2000 ppm, por
30 ejemplo, de cerca de 1000 a cerca de 1600 ppm, por ejemplo, cerca de 1450 ppm. El nivel apropiado de fluoruro dependerá de la aplicación en particular. Un producto para enjuagarse la boca, por ejemplo, típicamente tendría de cerca de 100 a cerca de 250 ppm
35 de fluoruro. Una pasta dentífrica para uso general del

35

consumidor típicamente tendría de cerca de 1000 a
cerca de 1500 ppm, mientras que la pasta dentífrica
pediátrica contiene algo menos. Un dentífrico o
revestimiento para una aplicación profesional podría
5 tener tanto como 5,000 o aún 25,000 ppm de fluoruro.

Se pueden agregar fuentes de iones fluoruro a las
composiciones de la invención a un nivel de cerca de
0.01 % a cerca de 10% en peso en una realización o de
cerca de 0.03% a cerca de 5% en otra realización o de
10 cerca de 0.1% a cerca de 1% en peso de la composición
en aún otra realización. Los pesos de las sales
fluoruro para proporcionar el nivel apropiado de ion
fluoruro obviamente variará según el peso del
contraión en la sal.

15 Cuando la composición comprende bicarbonato de
calcio, se prefiere sodio monofluorofosfato al sodio
fluoruro por razones de estabilidad.

Abrasivos

Las composiciones de la invención pueden
20 comprender carbonato de calcio precipitado (PCC)
abrasivo, fosfato de calcio abrasivo, por ejemplo,
fosfato tricálcico ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), hidroxiapatita
($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), o fosfato dicálcico dihidratado
($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, al que también se refiere en este
25 documento como DiCal) o pirofosfato de calcio.
Alternativamente, también puede utilizarse como
abrasivo el carbonato de calcio y en particular
carbonato de calcio precipitado

Las composiciones pueden incluir uno o más
30 abrasivos adicionales, por ejemplo, sílices abrasivos
tales como sílices precipitados con un tamaño medio de
partícula de hasta cerca de 20 μm , como por ejemplo
Zeodent 115°, comercializado por J. M. Huber. Otros
abrasivos útiles también incluyen metafosfato de
35 sodio, metafosfato de potasio, silicato de aluminio,

alumina calcinada, bentonita u otros materiales silíceos, o sus combinaciones.

Los materiales pulidores de sílice abrasivo útiles en esta invención, así como los otros
5 abrasivos, generalmente tienen un tamaño de partículas promedio de cerca de 0.1 a cerca de 30 μm , de cerca de 5 a cerca de 15 μm . Los sílices abrasivos pueden ser sílice precipitado o gel de sílice, como los xerogeles de sílice descritos en la Patente de los Estados
10 Unidos No. 3,538,230 a Pader y col. y la Patente de los Estados Unidos No. 3,862,307 a Digiulio, ambas incorporadas a este documento por medio de esta referencia. Los xerogeles de sílice son comercializados bajo el nombre comercial de Silooid[®]
15 por la compañía W. R. Grace & Co., Davison Chemical Division. Los materiales de sílice precipitado incluyen los comercializados por la J. M. Huber Corp. bajo el nombre comercial de Zeodent[®], incluido el sílice que lleva la designación Zeodent 115 y 119.
20 Estos sílices abrasivos se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 4,340,583 a Wason, que se incorpora a este documento por medio de esta referencia.

En ciertas realizaciones, los materiales
25 abrasivos útiles en la práctica de las composiciones para el cuidado oral de acuerdo con la invención incluyen geles de sílice y sílice precipitado amorfo con un valor de absorción de aceite de aproximadamente menos de 100 cc/100 g sílice y en el intervalo de
30 cerca de 45 cc/100 g a cerca de 70 cc/100 g de sílice. Los valores de absorción de aceite se miden utilizando el método ASTA Rub-Out D281. En ciertas realizaciones, los sílices son partículas con un tamaño promedio de partículas de cerca de 3 μm a cerca de 12 μm y de
35 cerca de 5 a cerca de 10 μm .

37

En realizaciones particulares, los materiales abrasivos comprenden una fracción grande de partículas muy pequeñas, por ejemplo, con un d50 menor que aproximadamente 5 μm . Por ejemplo un sílice de partícula pequeña (SPS) con un d50 de cerca de 3 a cerca de 4 μm , por ejemplo, Sorbosil AC43[®] (Ineos). Dichas partículas pequeñas son particularmente útiles en formulaciones cuyo objetivo es reducir la hipersensibilidad. El componente de partícula pequeña puede estar presente en combinación con un segundo abrasivo de partícula más grande. En ciertas realizaciones, por ejemplo, la formulación comprende cerca de 5% a cerca de 25% de partículas pequeñas, por ejemplo SPS, y de cerca de 10% a cerca de 30% de un abrasivo convencional.

Los abrasivos de sílice de baja absorción de aceite particularmente útiles en la práctica de la invención son comercializados bajo la denominación comercial Siloodent XWA[®] por Davison Chemical Division de W.R. Grace & Co., Baltimore, Md. 21203. Siloodent 650 XWA[®], un hidrogel de sílice compuesto de partículas de sílice coloidal con un contenido de agua de cerca de 29% en peso, con un diámetro en promedio de cerca de 7 a cerca de 10 μm y una absorción de aceite de menos de aproximadamente 70 cc/100 g de sílice, es un ejemplo de un sílice abrasivo de baja absorción de aceite útil en la práctica de la presente invención. El abrasivo se encuentra presente en la composición para el cuidado oral de la presente invención a una concentración de cerca de 10 a cerca de 60% en peso, en otra realización de cerca de 20 a cerca de 45% en peso, y en aún otra realización de cerca de 30 a cerca de 50% en peso.

En algunas realizaciones el aminoácido fundamental se incorpora a una composición dentífrica

78

que tiene una formulación base que comprende carbonato de calcio, en particular, carbonato de calcio precipitado, como abrasivo. Las sales de L-arginina y arginina como el bicarbonato de arginina tienen un
5 gusto distintamente amargo, y también pueden impartir un sabor desagradable en solución acuosa. Consecuentemente, se esperaba que cuando se incorporara una sal de L-arginina o arginina a productos para el cuidado oral dichas formulaciones
10 dentífricas a concentraciones eficaces para impartir un efecto anticaries y alivio de la sensibilidad, típicamente en una cantidad de 2 a 10% en peso del peso total de la formulación dentífrica, el gusto y la sensación en la boca mermaría la aceptabilidad de las
15 formulaciones dentífricas comparadas con la misma formulación pero sin el agregado de sales de L-arginina o arginina.

Sin embargo, sorprendentemente se encontró, de acuerdo con este aspecto de la presente invención, que
20 la adición de sales de L-arginina o arginina a una formulación dentífrica base que comprende carbonato de calcio puede proporcionar una mejora significativa de los atributos de sabor y sensación bucal formulación dentífrica y a un aumento de la aceptabilidad global
25 del producto por parte de los consumidores.

Agentes para incrementar la cantidad de espuma

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

Ejemplos ilustrativos de agentes que incrementan la cantidad de espuma incluyen, entre otros, polioxietileno y ciertos polímeros incluidos, entre otros polímeros de alginato.

35 El polioxietileno puede incrementar la cantidad y

el cuerpo de la espuma generada por el componente
vehículo para el cuidado oral de la presente
invención. El polioxietileno también es comúnmente
conocido como polietilenglicol ("PEG") u óxido de
5 polietileno. El polioxietileno apropiado para esta
invención tendrá un peso molecular de cerca de 200,000
a cerca de 7,000,000. En una realización el peso
molecular será de cerca de 600,000 a cerca de
2,000,000 y en otra realización de cerca de 800,000 a
10 cerca de 1,000,000. Poliox^o es el nombre comercial del
polioxietileno de alto peso molecular producido por
Union Carbide.

El polioxietileno puede estar presente en una
cantidad de cerca de 1% a cerca de 90%, en una
15 realización de cerca de 5% a cerca de 50% y en otra de
cerca de 10% a cerca de 20% en peso del vehículo del
componente para el cuidado oral de las composiciones
para el cuidado oral de la presente invención. La
dosis de agente espumante en la composición para el
20 cuidado oral (es decir, una sola dosis) es de cerca de
0.01 a cerca de 0.9 % en peso, de cerca de 0.05 a
cerca de 0.5% en peso, y en otra realización de cerca
de 0.1 a cerca de 0.2 % en peso.

Surfactantes

25 Otro agente opcionalmente incluido en la
composición para el cuidado oral de la invención es in
surfactante o una mezcla de surfactantes compatibles.
Los surfactantes apropiados son aquellos que
permanecen razonablemente estables en todo un
30 intervalo amplio de pH, por ejemplo, surfactantes
aniónicos, catiónicos, no iónicos o zwitteriónicos.

Los surfactantes apropiados se describen de una
manera más completa, por ejemplo, en la Patente de los
Estados Unidos No. 3,959,458 a Agricola y col.; la
35 Patente de los Estados Unidos No. 3,937,807 a Haefele;

y la Patente de los Estados Unidos No. 4,051,234 a Gieske y col., las que se incorporan a este documento por referencia.

En ciertas realizaciones, los surfactantes
5 aniónicos útiles en la presente invención incluyen las sales de sulfatos de alquilo solubles en agua que tengan cerca de 10 a cerca de 18 átomos de carbono en el radical alquilo y las sales solubles en agua de monoglicéridos sulfonatados de ácidos grasos que
10 tengan cerca de 10 a cerca de 18 átomos de carbono. El sulfato de laurilo y sodio, el sarcosinato de lauroilo y sodio y los sulfonatos de monoglicéridos de coco y sodio son ejemplos de surfactantes aniónicos de este tipo. También pueden utilizarse mezclas de
15 surfactantes aniónicos.

En otra realización, los surfactantes catiónicos útiles en la presente invención pueden definirse en un sentido amplio como los compuestos de amonio cuaternario alifáticos con una cadena larga de alquilo
20 que contiene de cerca de 8 a cerca de 18 átomos de carbono, tales como cloruro de lauril trimetilamonio, cloruro de cetil piridinio, bromuro de cetil trimetilamonio, cloruro de di-
isobutilofenoxietildimetilbencilamonio, nitrito de
25 coco alquiltrimetilamonio, fluoruro de cetil piridinio y sus mezclas.

Ejemplos ilustrativos de surfactantes catiónicos son los fluoruros de amonio cuaternario descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 3,535,421 a
30 Briner y col., que se incorpora a este documento por referencia. Ciertos surfactantes catiónicos también actúan como germicidas en las composiciones.

Los surfactantes no iónicos ilustrativos que pueden utilizarse en las composiciones de la invención
35 pueden definirse en un sentido amplio como compuestos

producidos por la condensación de grupos de óxidos de alquileño (de naturaleza hidrofílica) con un compuesto orgánico hidrofóbico que puede ser de naturaleza alifática o alquilaromática. Ejemplos de surfactantes no iónicos apropiados incluyen, entre otros, los plurónicos, condensados de óxido de polietileno de alquilfenoles, productos derivados de la condensación del óxido de etileno con el producto de reacción del óxido de propileno y etilendiamina, los condensados del óxido de etileno de alcoholes alifáticos, óxidos de aminas terciarias de cadena larga, óxidos de fosfinas terciarias de cadena larga, sulfóxidos de dialquilo de cadena larga y las mezclas de dichos materiales.

En ciertas realizaciones, los surfactantes sintéticos zwitteriónicos útiles en la presente invención pueden definirse en un sentido amplio como derivados de compuestos de amonio cuaternario alifáticos, fosfonio y sulfonio, en los que los radicales alifáticos pueden ser de cadena lineal o ramificada, y donde uno de los sustituyentes alifáticos contiene de cerca de 8 a cerca de 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo aniónico soluble en agua, por ejemplo, carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Ejemplos ilustrativos de los surfactantes apropiados para ser incluidos en la composición incluyen, entre otros, sulfato de sodio y alquilo, sarcosinato de sodio y lauroilo, betaína de cocoamidopropilo y polisorbato 20, y sus combinaciones.

En una realización particular, la composición de la invención comprende un surfactante aniónico, por ejemplo, sulfato de laurilo y sodio.

El surfactante o las mezclas de surfactantes compatibles pueden estar presente en las composiciones

de la presente invención en cerca de un 0.1% a cerca de un 5.0%, en otra realización en cerca de un 0.3% a cerca de un 3.0% y en aún otra realización en cerca de un 0.5% a cerca de un 2.0% en peso de la composición total.

Agentes saborizantes

Las composiciones para el cuidado oral de la invención pueden también incluir un agente saborizante. Los agentes saborizante que se utilizan en la práctica de la presente invención incluyen, entre otros, aceites esenciales así como varios aldehídos, ésteres y alcoholes saborizantes y materiales similares. Ejemplos de aceites esenciales incluyen aceites de menta, menta verde, gaulteria, sasafra's, clavo de especia, salvia, eucalipto, mejorana, canela, limón, lima, pomelo y naranja. También son útiles compuestos químicos como mentol, carvona y anetol. Ciertas realizaciones emplean los aceites de menta y menta verde.

El agente saborizante es incorporado en la composición oral a una concentración de cerca de 0.1 a cerca de 5% en peso y de cerca de 0.5 a cerca de 1.5% en peso. La dosificación del agente saborizante en la dosis individual de la composición para el cuidado oral (es decir, una sola dosis) es de cerca de 0.001 a cerca de 0.05% en peso y en otra realización de cerca de 0.005 a cerca de 0.015 % en peso.

Agentes quelantes

Las composiciones para el cuidado oral de la invención también pueden opcionalmente incluir uno o más agentes quelantes capaces de acomplejar el calcio que se encuentra en las paredes celulares de la bacteria. Enlaces con este calcio debilitan la pared celular bacteriana y acrecientan la lisis bacteriana.

Otro grupo de agentes apropiados para un uso como agentes quelantes en la presente invención son los pirofosfatos solubles. Las sales pirofosfato usadas en las presentes composiciones pueden ser cualquier pirofosfato de metal alcalino. En ciertas realizaciones, la sales incluyen pirofosfato tetra alcalino, pirofosfato diácido dialcalino, pirofosfato monoácido trialcalino y su mezclas, donde los metales alcalinos son sodio o potasio. La sales son útiles tanto en su forma hidratada como en la no hidratada. Una cantidad eficaz de sal pirofosfato útil en la presente composición es generalmente suficiente para proporcionar por lo menos cerca de 1.0% en peso de iones pirofosfato, de cerca de 1.5% a cerca de 6 % en peso, de cerca de 3.5% a cerca de 6 % en peso de dichos iones.

Polímeros

Las composiciones para el cuidado oral de la invención también opcionalmente incluyen uno o más polímeros, como polietilenglicoles, copolímeros polivinilmetil éter ácido maleico, polisacáridos (por ejemplo, derivados de la celulosa, por ejemplo carboximetilcelulosa, o gomas de polisacáridos, por ejemplo goma de xantano o goma de carragina). Los polímeros acídicos, por ejemplo geles de poliacrilato, pueden proporcionarse en la forma de ácidos libres o parcial o totalmente neutralizados en sales solubles en agua de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) o de amonio. Ciertas realizaciones incluyen copolímeros en una proporción de 1:4 a 4:1 de anhídrido o ácido maleico con otro monómero insaturado etilénicamente polimerizable, por ejemplo, metilvinil éter (metoxietileno) con un molecular peso (M.W.) de cerca de 30,000 a cerca de 1,000,000. Estos copolímeros están disponibles, como por ejemplo,

Gantrez AN 139 (M.W. 500,000), AN 119 (M.W. 250,000) y S-97 grado farmacéutico (M.W. 70,000), de GAF Chemicals Corporation.

Otros polímeros operativos incluyen aquellos
5 tales como copolímeros 1:1 de anhídrido maleico con etil acrilato, hidroxietil metacrilato, N-vinil-2-pirolidona o etileno, donde este último está disponible, por ejemplo, como Monsanto EMA No. 1103, M.W. 10,000 y EMA Grade 61, y copolímeros 1:1 de
10 ácido acrílico con metil o hidroxietil metacrilato, metil o etil acrilato, isobutilvinil éter o N-vinil-2-pirrolidona.

Generalmente apropiados son los ácidos
carboxílicos insaturados polimerizados olefínica o
15 etilénicamente que contienen un doble enlace carbono-a-carbono activado y por lo menos un grupo carboxilo, esto es, un ácido que contiene un doble enlace olefínico que funciona fácilmente en la polimerización debido a su presencia en la molécula del monómero ya
20 sea en la posición alfa-beta con respecto a un grupo carboxilo o como parte de un grupo metileno terminal. Ejemplos de dichos ácidos son los ácidos y anhídridos acrílico, metacrílico, etacrílico, alfa-cloroacrílico, crotonico, beta-acriloxi propiónico, sódico, alfa-clorsódico, cinámico, beta-estirilacrílico, mucónico, itacónico, citracónico, mesacónico, glutacónico, aconítico, alfa-fenilacrílico, 2-bencil acrílico, 2-ciclohexilacrílico, angélico, umbélico, fumárico y
30 maleico. Otros distintos monómeros olefínicos copolimerizables con dichos monómeros carboxílicos incluyen acetato de vinilo, cloruro de vinilo, maleato dimetilo y similares. Los copolímeros contienen suficientes grupos de sales carboxílicas para ser
35 solubles en agua.

Una clase adicional de agentes poliméricos incluye una composición que contiene homopolímeros de acrilamidas sustituidas y/o homopolímeros de ácidos sulfónicos no saturados y sales de los mismos, en particular cuando los polímeros están basados en ácidos sulfónicos no saturados seleccionados de ácidos acrilamidoalcano sulfónicos como el ácido 2-acrilamida 2 metilopropan sulfónico con un molecular peso de cerca de 1,000 a cerca de 2,000,000, descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 4,842,847, del 27 de junio de 1989 a Zahid, que se incorpora a este documento por esta referencia.

Otra clase útil de agentes poliméricos incluye poliaminoácidos, particularmente aquellos que contienen proporciones aminoácidos de superficie activa aniónica tales como el ácido aspártico, ácido glutámico y fosfoserina, como se divulga en la Patente de los Estados Unidos No. 4,866,161 a Sikes y col., que se incorpora a este documento por esta referencia.

Al preparar las composiciones para el cuidado oral, a veces es necesario agregar algún material espesante para proporcionar una consistencia deseable o estabilizar o acrecentar el desempeño de la formulación. En ciertas realizaciones, los agentes espesantes son polímeros carboxivinilo, carragina, hidroxietilcelulosa y sales solubles en agua de éteres de celulosa tales como carboximetilcelulosa sódica y carboximetil hydroxietil celulosa sódica. También se pueden incorporar gomas naturales tales como goma karaya, goma arábiga y goma de tragacanto. Se puede usar silicato de aluminio y magnesio coloidal o sílice finamente dividida como componente de la composición espesante para mejorar más la textura de la composición. En ciertas realizaciones, se usan agentes espesantes en una cantidad de cerca de 0.5% a cerca de

30% en peso de las composiciones para el cuidado oral. Esta cantidad de agua incluye el agua libre que se agrega más la cantidad que se introduce con los otros materiales como, por ejemplo, con el sorbitol o
5 cualquiera de los componentes de la invención.

Humectantes

En ciertas realizaciones de las composiciones para el cuidado oral, es deseable también incorporar un humectante para evitar que la composición se
10 endurezca al ser expuesta al aire. Ciertos humectantes también un sabor deseable a las composiciones dentífricas. El humectante, sobre la base de humectante puro, generalmente abarca de cerca del 15% a cerca del 70% en una realización o de cerca
15 del 30% a cerca del 65% en peso de la composición dentífrica en otra realización.

Los humectantes apropiados incluye alcoholes polihídricos comestibles como glicerina, sorbitol, xilitol, propilenglicol así como otros polioles y
20 mezclas de estos humectantes. En ciertas realizaciones, pueden utilizarse mezclas de glicerina y sorbitol como el componente humectante de las composiciones de pasta dentífricas aquí tratadas.

Además de los componentes anteriormente
25 descritos, las realizaciones de esta invención pueden contener una diversidad de ingrediente dentífricos opcionales, algunos de los cuales se describen a continuación. Estos ingredientes adicionales incluyen, a modo de ejemplo pero no como limitación, adhesivos,
30 agentes espumantes, agentes saborizantes, edulcorantes, agentes antiplacas adicionales, abrasivos y colorantes. Estos y otros componentes opcionales son descritos en mas detalles en la Patente de los Estados Unidos No. 5,004,597 a Majeti; la
35 Patente de los Estados Unidos No. 3,959,458 a Agricola

y col. y la Patente de los Estados Unidos No. 3,937,807 a Haefele, las que se incorporan por referencia a este documento.

Métodos de fabricación

5 Las composiciones de la presente invención pueden prepararse utilizando métodos que son comunes en el área de productos orales.

En una realización ilustrativa, la composición para el cuidado oral se prepara total o parcialmente
10 arginina en fase gel con un ácido, por ejemplo, ácido fosfórico, ácido clorhídrico o carbónico y se mezcla para formar el Premezclado 1.

Principios activos tales como, por ejemplo, vitaminas, CPC, fluoruro, abrasivos y cualquier otro
15 ingrediente activo deseado se agregan al Premezclado 1 y se mezclan para formar el Premezclado 2.

Cuando el producto final es una pasta dentífrica, al Premezclado 2 se agrega una base de pasta dentífrica, por ejemplo, fosfato dicálcico, carbonato
20 de calcio precipitado y/o sílice, y se mezcla. Se forma un producto para cuidado oral de la mezcla final.

Uso de la composición

La presente invención en sus aspectos referentes
25 a métodos implica la aplicación de una cantidad segura y eficaz de las composiciones aquí descritas a la cavidad oral.

Las composiciones y métodos de acuerdo con la invención son útiles como un modo de proteger los
30 dientes facilitando su reparación y remineralización, en particular para reducir o inhibir la formación de caries dentales, reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes, reducir la hipersensibilidad de los

50

minerales, se vuelve menos resistente al paso de la corriente eléctrica debido al aumento de la porosidad. Por lo tanto, un aumento de la conductancia de los dientes del paciente puede indicar desmineralización.

5 Generalmente, los estudios se llevan a cabo en las superficie de las raíces con una lesión existente. Las mediciones se realizan in vivo con dientes reales. Se determinan los cambios en la resistencia eléctrica antes y 6 meses después de los tratamientos. Además,

10 se determina un puntaje de caries clásico para las superficies de las raíces utilizando una sonda táctil. La dureza se clasifica en una escala de tres puntos: duro, correoso o blando. En este tipo de estudio, los resultados típicamente se presentan como una

15 resistencia eléctrica (cuanto más alto el número, mejor) para las mediciones del ECM y una mejora en la dureza de la lesión basada en el puntaje de la sonda táctil.

Las composiciones de la invención son por lo

20 tanto útiles en un método para reducir las lesiones del esmalte que preceden a las caries (como se mide mediante QLF o ECM) relativo a una composición que no tenga cantidades eficaces de flúor y/o arginina.

Las composiciones de la invención son además

25 útiles en métodos para reducir bacterias nocivas en la cavidad oral, por ejemplo métodos para reducir o inhibir la gingivitis, reducir los niveles de bacterias productoras de ácido, incrementar los niveles relativos de bacterias arginolíticas, inhibir

30 la formación de biopelículas microbianas en la cavidad oral, elevar y/o mantener el pH de las placas a niveles de por lo menos pH 5.5 luego de una confrontación con azúcar, reducir la acumulación de placas, y/o limpiar los dientes y la cavidad oral.

35 Finalmente, incrementando el pH en la boca y

51

desalentando bacterias patógenas, las composiciones de la invención son útiles para promover la curación de llagas o cortes en la boca.

Acrecentar la salud bucal también brinda
 5 beneficios para la salud sistémica, ya que los tejidos bucales pueden ser las puertas de entrada de infecciones sistémicas. Una buena salud bucal está asociada con la salud sistémica, incluida la salud cardiovascular. Las composiciones y métodos de la
 10 invención brindan beneficios particulares debido a que los aminoácidos fundamentales, especialmente la arginina, son fuentes de nitrógeno que suministra caminos de síntesis de NO y por lo tanto incrementa la microcirculación en los tejidos bucales. Proporcionar
 15 un entorno oral menos ácido es también útil para reducir trastornos gástricos y crea un ambiente menos favorable para la *Helicobacter*, que está asociada con las úlceras gástricas. La arginina en particular es requerida para la alta expresión de receptores
 20 celulares inmune específicos, por ejemplo los receptores de las células T, por lo que la arginina puede acrecentar una respuesta inmune eficaz. Las composiciones y métodos de la invención son por lo tanto útiles para mejorar la salud sistémica, incluida
 25 la salud cardiovascular.

Las composiciones y métodos de acuerdo a la invención pueden ser incorporados en composiciones orales para el cuidado de la boca y los dientes tales como pastas dentífricas, pastas transparentes, geles,
 30 enjuagues bucales, sprays y goma de mascar.

De la manera utilizada en todo el documento, los intervalos se usan como abreviaciones para describir todos y cada uno de los valores que se encuentran dentro del intervalo. Cualquier valor dentro del
 35 intervalo puede ser seleccionado como el terminus del

52

intervalo. Además, Todas las referencias citadas en este documento se incorporan en su totalidad por referencia. En el caso de un desacuerdo entre una definición dada en la presente divulgación y la
 5 definición citada en una referencia, la presente divulgación será controlante. Se entiende que cuando se describen formulaciones, éstas pueden ser descritas en términos de sus ingredientes, como es común en la técnica, a pesar de que estos ingredientes pueden
 10 reaccionar entre sí en la formulación concreta al ser preparada, almacenada y usada, y es la intención de que dichos productos estén cubiertos por las formulaciones descritas.

Los siguientes ejemplos describen y demuestran
 15 con más detalle realizaciones ilustrativas dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos se brindan solamente como ilustración y no deben ser interpretados como limitaciones de esta invención ya que son posibles muchas variantes sin apartarse del
 20 espíritu y alcance de la misma. Diversas modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas en este documento deberían ser obvias a las personas capacitadas en la técnica y se tiene la intención de que caigan dentro de las reivindicaciones
 25 adjuntas.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Prueba de RDA para la formulación arginina - carbonato de calcio

Las formulaciones con carbonato de calcio natural
 30 presentan alto RDA

Formulación A: Pasta profiláctica:

31% Sylodent 756,
 15% Vicron 25-11 (CaCO₃ molido fino, fuente natural),
 35 14% Vicron 41-8 (CaCO₃ molido fino),

53

10% Bicarbonato de arginina

RDA: 230

5 Formulación B: Dentífrico para consumidor
sensible

50% Vicron 25-11 (CaCO₃ molido fino),

7%, Sylodent 15,

2% Bicarbonato de arginina

RDA: 179

10 Ejemplo 2 - Formulaciones de bajo RDA

Las formulaciones de carbonato de calcio precipitado (PCC) presentan RDA más bajos:

MATERIA PRIMA	%
Agua	30
Sorbitol 70%	23
Carboximetilcel	0,
Goma de xantano	0,
Sacarina sódica	0,
Monofluorofosfa	1,
Bicarbonato de	0,
N-Silicato	0,
Bicarbonato de	5,
Carbonato	35
Sulfato de	1,
Metil-P-	0,
Propil-P-	0,
Sabor	1,
TOTAL	10
RDA	10

15 Ejemplo 3 - Fórmula de bajo RDA con abrasivo de partículas pequeñas PCC

MATERIA PRIMA	%
Agua desionizada	25
Sorbitol 70%	23
Carboximetilcelulosa	0,
Goma de xantano	0,
Sacarina sódica	0,

Monofluorofosfato de	1,
Bicarbonato de sodio	0,
N-Silicato (1:3.26, 41	0,
Bicarbonato de L-arginina	10
Carbonato de calcio	10
Partículas pequeñas -	25
Sulfato de laurilo y	1,
Metil-P-hidroxibenzoato	0,
Propil-P-hidroxibenzoato	0,
Sabor	1,
TOTAL	10

RDA 52

Ejemplo 4 - Formulaciones con sílice de partículas pequeñas

Los prototipos se preparan incorporando de 5% a 10% de sílice de partículas pequeñas (d50 3-4 micrones, Sorbosil AC43 de Ineos) en un dentífrico base PCC con 5% de bicarbonato de arginina. Los discos de dentina se cepillan con prototipos de dentífrico simulando un régimen de tres días de cepillado, o 6 tratamientos. Se toman imágenes de microscopía confocal en tres etapas: antes del tratamiento (línea base), después del tratamiento con dentífrico y después de una confrontación ácida.

Las formulaciones que contienen sílice de partículas pequeñas presentan un mejor desempeño después de la confrontación ácida en comparación con el dentífrico de control.

Tabla 1. Ejemplos de formulación dentífrica:

Ingrediente	Fórmula I	Fórmula II	Fórmula III	Fórmula IV	Fórmula V
Sorbitol	22,25	22,25	22,25	22,25	22,25
Sodio CMC	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Goma de xantano	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Monofluorofo- sfato sódico	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10
Sacarina sódica	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Hidróxido de sodio	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Bicarbonato de arginina	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Bicarbonato de	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50

JS

sodio					
Carbonato de calcio precipitado	34,00	34,00	34,00	29,00	29,00
Sílice amorfo sintético (d50 3-4 um)	-	5,00	10,00	5,00	10,00
Nitrato de potasio	-	-	-	5,00	5,00
Sulfato de laurilo y sodio	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Sabor	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Agua (para completar)	QS	QS	QS	QS	QS

Preparación de discos de dentina

5 1. Los discos de dentina se cortan de dientes humanos extraídos.

2. Se lijan entonces los discos de dentina con papel de lija 600 y se los pule en el lado de magnificación. Los discos se colocan en una solución PBS recién preparada.

10 3. Usando pinzas se suspende el disco de dentina en 30ml de 6% ácido cítrico durante 1 minuto, y luego el disco se enjuaga con PBS.

15 4. El disco de dentina se coloca en 60 ml de agua DI y es sonificado durante 60 minutos. Los discos limpios se colocan en PBS para su almacenamiento.

5. Las lecturas de la línea base se toma en un microscopio Confocal - cada celda por duplicado.

20 Tratamiento

25 1. Sumerja el cepillo de dientes en una cubeta con agua desionizada. Luego con una cinta de 1 pulgada de dentífrico, cepille el disco de dentina en una dirección por 45 segundos. Enjuague con PBS y agite por 1 hora en PBS, repita el cepillado 6 veces, mida entonces en Confocal.

2. Confrontación con Coca ácida: Se suspende

el disco de dentina con pinzas por 1 minuto en Coke Classic Soda, entonces se enjuaga con PBS y luego con agua DI. Coloque en PBS para el almacenamiento antes de las mediciones.

5

Se probaron tres dentífricos in vitro para evaluar la eficacia de la oclusión dentinal: fórmulas I, II y III (tabla 1). Se tomaron imágenes Confocal de la línea de base, después de 6 cepilladas y después de la confrontación ácida. El tratamiento de cepillada resulta en un aumento de la oclusión dentinal con adición de sílice de partículas pequeñas (SPS). La muestra sin adición de SPS (Fórmula I, control) muestra solamente una modesta oclusión después de 6 tratamientos, en comparación a 5% y 10% SPS.

10

15

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

Se sujetó a un panel de evaluadores capacitados para evaluar los atributos sensoriales de formulaciones de dentífrico a diferentes formulaciones de dentífrico que fueron usadas bajo condiciones de evaluación de doble ciego y que replican el uso por parte del consumidor de las formulaciones dentífricas.

20

Se le pidió al panel que usara las formulaciones de dentífrico de una manera convencional y luego calificara diversas características sensoriales. Para una formulación base de dentífrico que comprende carbonato de calcio precipitado (PCC, por sus siglas en inglés), la formulación conocida sirvió como placebo de control, y también se probaron las formulaciones correspondientes que además comprenden 1, 2, 3 o 5% bicarbonato de arginina. Sorprendentemente, se encontró que formulaciones que contenían bicarbonato de arginina mostraron un aumento en la aceptabilidad del consumidor por los atributos

30

35

de intensidad del sabor, frescura y facilidad para formar espuma, y más aún, la formulación que adicionalmente comprendía 2% en peso de bicarbonato de arginina mostró un aumento en apreciación global, apreciación global del sabor, sabor durante el cepillado y sabor después del cepillado. Además, las formulaciones que adicionalmente comprendían bicarbonato de arginina fueron percibidas como significativamente mejores que el placebo de control en todos los atributos de imagen, incluidos la eficacia percibida, la sensación de limpieza en la boca y dientes, aptitud del producto, sabor y calidad global del producto.

Por el contrario, cuando se probaron formulaciones a base de fosfato dicálcico, en vez de carbonato de calcio precipitado (PCC), la adición de bicarbonato de arginina no mostró características sensoriales significativamente mejoradas en comparación con la misma formulación sin la adición de bicarbonato de arginina.

El Ejemplo muestra que la adición de un aminoácido fundamental tal como la arginina, particularmente como bicarbonato, puede sorprendentemente mejorar las características sensoriales de formulaciones dentífricas, más particularmente, con una formulación base de carbonato de calcio precipitado (PCC), cuando se usa en una composición de la invención para el cuidado oral.

Ejemplo 6 - Aminoácidos fundamentales distintos de la arginina

Se hizo crecer durante la noche un cultivo de *S. sanguis* a 37°C en un caldo de soja tripticasa (Becton Dickinson, Sparks, MD). El cultivo se centrifugó a 5.000 rpm durante 5 minutos 1 mililitro por vez en tubos previamente pesados para acumular

58

aproximadamente 5 miligramos de pastilla húmeda. La pastilla se volvió a suspender en 20 mililitros de un buffer de fosfato de potasio (JT Baker, Phillipsburg, NJ), pH 4.0, para simular un ambiente estresante para la célula bacteriana donde se debe producir amoníaco para sobrevivir. La concentración final fue de 5 miligramos por mililitro. A esta concentración final se agregaron 5 mililitros de una concentración de L-arginina, L-citrulina o L-ornitina junto con sucrosa a una concentración final del 0.1% (VWR, West Chester, PA). Esta mezcla se incubó a 37°C en un baño de agua sacudido por 30 minutos antes de determinar la producción de amoníaco.

Para analizar el amoníaco, se utilizó un equipo de análisis de amoníaco de Diagnostic Chemicals Limited (Oxford, CT). Este equipo en particular está diseñado para cuantificar *in vitro* de amoníaco en plasma, pero se modificó el procedimiento para determinar y cuantificar la producción de amoníaco en placas y/o bacterias.

La tabla a continuación muestra los valores de la producción de amoníaco en 6 pruebas separadas utilizando *S. sanguis* a pH 4.0 como se describe anteriormente. Los resultados confirman que los intermediarios producidos por el sistema arginina deiminasa pueden ser utilizados para producir amoníaco para la supervivencia celular.

	L-	L-	L-
N.º	Amoni	Amoni	Amoni
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
Media	1,06	0,951	0,134

El Ejemplo muestra que aminoácidos fundamentales
distintos de la arginina son eficaces para producir
amoníaco dentro de la cavidad oral, y por lo tanto
5 aumentan el pH cuando se usan en una composición de la
invención para el cuidado oral.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para el cuidado oral que comprende
 - a. una cantidad eficaz de un aminoácido fundamental libre o en forma de sal;
 - 5 b. una fracción de partículas pequeñas que comprende por lo menos cerca del 5% en peso de la formulación, donde the partículas de la fracción de partículas pequeñas tiene un d50 menor que aproximadamente 5 μm .
- 10 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende además una cantidad eficaz de una sal fluoruro soluble.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 donde el aminoácido fundamental es arginina.
- 15 4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 donde el aminoácido fundamental está parcial o totalmente en forma de una sal seleccionada de bicarbonato de arginina, clorhidrato de arginina, fosfato de arginina y combinaciones de las mismas.
- 20 5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende bicarbonato de arginina.
6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde la fracción de partículas pequeñas comprende carbonato de calcio precipitado con d50 de cerca de
25 0.5 a cerca de 4 μm , sílice con un d50 de cerca de 1 a cerca de 4 μm y mezclas de los mismos.
7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1,

con una abraasión dentinal radioactiva (RDA) de cerca de 30 a cerca de 130.

5 8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, con una abraasión dentinal radioactiva (RDA) de cerca de 30 a cerca de 70.

9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende por lo menos cerca del 20% de partículas pequeñas con un d50 de menos de aproximadamente 5 μ m.

10 10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde el aminoácido fundamental es bicarbonato de arginina y que comprende además monofluorofosfato de sodio y carbonato de calcio precipitado.

15 11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde la sal de aminoácido fundamental es bicarbonato de arginina y que comprende además monofluorofosfato de sodio y sílice.

12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un surfactante aniónico.

20 13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 12 donde el surfactante aniónico es sulfato de laurilo y sodio.

14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende además un agente antibacteriano.

25 15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 14 donde el agente antibacteriano es triclosán.

16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende además un polímero aniónico.

17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 16 donde el polímero aniónico es un copolímero de éter metilvinílico y anhídrido maleico.

18. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la forma de una pasta dentífrica que comprende además uno o más de los siguientes: agua, abrasivos, surfactantes, agentes espumantes, vitaminas, polímeros, enzimas, humectantes, espesantes, agentes antimicrobianos, agentes de preservación, savorizantes, colorantes y/o combinaciones de los mismos.

19. Un método que comprende aplicar una cantidad eficaz de la composición para el cuidado oral de la reivindicación 1 a la cavidad oral de un paciente que lo necesita, para

- a. reducir o inhibir la formación de caries dentales,
- b. reducir, reparar o inhibir lesiones previas a las caries del esmalte,
- c. reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes,
- d. reducir la hipersensibilidad de los dientes,
- e. reducir o inhibir la gingivitis,
- f. promover la curación de llagas o cortes en la boca,
- g. reducir los niveles de bacterias productoras de ácidos,

b2

- h. aumentar los niveles relativos de las bacterias arginolíticas,
 - i. inhibir la formación de biopelículas microbianas en la cavidad oral,
 - 5 j. levantar y/o mantener el pH de las placas a niveles de por lo menos pH 5.5 después de una confrontación con azúcar,
 - k. reducir la acumulación de placas,
 - l. tratar, reducir, remediar o aliviar la sequedad
10 de la boca,
 - m. blanquear los dientes,
 - n. reducir la erosión,
 - o. mejorar la salud sistémica,
 - p. inmunizar los dientes contra bacterias
15 cariogénicas y/o
 - q. limpiar los dientes y la cavidad oral.
20. El método de la reivindicación 19 para reducir la hipersensibilidad de los dientes.
21. Una composición para el cuidado oral que
20 comprende un aminoácido fundamental, en forma libre o de sal y un material abrasivo, donde el material abrasivo incluye una fracción de partículas pequeñas que comprende por lo menos cerca del 5% en peso del peso total de la composición, donde the partículas de
25 la fracción de partículas pequeñas tienen un d50 de menos de aproximadamente 5 μm , para usar la composición en el tratamiento de dientes sensibles

dentro de la cavidad oral de un paciente.

22. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 21 donde el aminoácido fundamental está presente en una cantidad de 0.1 al 20% en peso del peso total de la composición.

23. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 21 donde el aminoácido fundamental está presente en una cantidad de 1 to 10% en peso del peso total de la composición.

24. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 21 donde el aminoácido fundamental comprende arginina.

25. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 21 que comprende además un agente antibacteriano en una cantidad de 0.01 a 5% en peso del peso total de la composición.

26. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 25 donde el agente antibacteriano está presente en una cantidad de 0.01 a 1% en peso del peso total de la composición.

27. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 21 donde el agente antibacteriano es triclosán.

28. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 21 que comprende además una sal fluoruro soluble en una cantidad de 0.01 a 2% en peso del peso total de la composición.

29. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 21 que comprende además una

fuelle de iones fluoruro en cantidad suficiente para proporcionar de 50 a 25,000 ppm en peso de iones fluoruro en el peso total de la composici3n.

30. Una composici3n para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicaci3n 28 donde la sal fluoruro soluble se selecciona de fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio y mezclas de las mismas.
31. Una composici3n para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicaci3n 21 que comprende adem3s un surfactante ani3nico en una cantidad del 0.01 al 10% en peso del total de la composici3n.
32. Una composici3n para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicaci3n 31 donde el surfactante ani3nico est3 presente en una cantidad del 0.3 al 4.5% en peso del peso total de la composici3n.
33. Una composici3n para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicaci3n 31 donde el surfactante ani3nico se selecciona de sulfato de laurilo y sodio, lauril 3ter sulfato s3dico y mixtures de los mismos.
34. Una composici3n para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicaci3n 21 donde la fracci3n de part3culas peque1as comprende por lo menos cerca del 20% en peso del peso total de la composici3n.
35. Una composici3n para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicaci3n 34 donde el material abrasivo se selecciona de carbonato de calcio, s3lice y mezclas de los mismos.
36. Una composici3n para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicaci3n 34 donde el material abrasivo

comprende del 15 al 70% en peso del peso total de la composición.

37. Una composición para el cuidado oral que comprende un aminoácido fundamental, en forma libre o de sal, y una fracción de partículas pequeñas que comprende por lo menos cerca del 5% en peso de la composición, donde the partículas de la fracción de partículas pequeñas tiene un d50 menor que aproximadamente 5 μ m, para acrecentar la oclusión dentinal dentro de la cavidad oral de un paciente.

38. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 37 donde el aminoácido fundamental comprende arginina y está presente en una cantidad del 0.1 al 20% en peso del peso total de la composición.

39. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 37 que comprende además un agente antibacteriano que comprende triclosán en una cantidad del 0.01 al 5% en peso del peso total de la composición.

40. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 37 que comprende además una sal soluble fluoruro en una cantidad del 0.01 al 2% en peso del peso total de la composición.

41. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 37 que comprende una fuente de iones fluoruro en una cantidad para propotcionar de 50 a 25,000 ppm en peso del peso total de la composición.

42. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 37 que comprende además un surfactante aniónico en una cantidad del 0.01 al 10% en peso del peso total de la composición, donde el surfactante aniónico se selecciona de sulfato de laurilo y sodio, lauril éter sulfato sódico y mezclas de los mismos.
43. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 37 donde la fracción de partículas pequeñas comprende por lo menos cerca del 20% en peso del peso total de la composición.
44. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 37 donde el material abrasivo se selecciona de carbonato de calcio, sílice y mezclas de los mismos.
45. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 37 donde el material abrasivo comprende del 15 al 70% en peso del peso total de la composición.
46. El uso de un aminoácido fundamental, en forma libre o de sal, en una composición para el cuidado oral que comprende una fracción de partículas pequeñas que comprende por lo menos cerca del 5% en peso de la composición, donde the partículas de la fracción de partículas pequeñas tiene un d50 menor que aproximadamente 5 μm , para acrecentar la oclusión dentinal dentro de la cavidad oral de un paciente.
47. El uso de acuerdo con la reivindicación 46 donde el aminoácido fundamental está presente en una

67
6

cantridad del 0.1 al 20% en peso del peso total de la composición.

48. El uso de acuerdo con la reivindicación 46 donde el aminoácido fundamental comprende arginina.

5 49. El uso de acuerdo con la reivindicación 46 donde la fracción de partículas pequeñas comprende por lo menos cerca del 20% en peso del peso total de la composición.

10 50. El uso de acuerdo con la reivindicación 46 donde el material abrasivo se selecciona de carbonato de calcio, sílice y mixtures de los mismos.

51. El uso de acuerdo con la reivindicación 46 donde el material abrasivo comprende del 15 al 70% en peso del peso total de la composición.

15 52. El uso de un aminoácido fundamental, en forma libre o de sal, para la fabricación de un medicamento que incluye una fracción de partículas pequeñas la que comprende por lo menos cerca del 5% en peso del medicamento, donde las partículas de la fracción de partículas pequeñas tiene un d50 menor que aproximadamente 5 μ m, para acrecentar la oclusión dentinal dentro de la cavidad oral de un paciente.

20 53. Un método para tratar dientes sensibles dentro de la cavidad oral, donde el método que comprende tratar la cavidad oral de un paciente con una composición para el cuidado oral que comprende un aminoácido fundamental, en forma libre o de sal, y una fracción de partículas pequeñas que comprende por lo menos cerca del 5% en peso de la composición,

68

donde las partículas de la fracción de partículas pequeñas tiene un d50 menor que aproximadamente 5 μm , para acrecentar una oclusión dentinal.

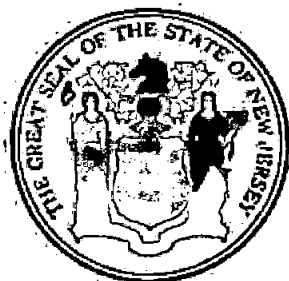
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

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



A handwritten signature in black ink, appearing to be "A. P. Sidamon-Eristoff", written over a horizontal line.

Certificate Number: 117070576

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

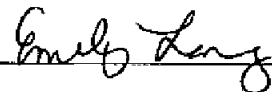
70

8401-00-CO-01-OC

I, Christine Briscoe, of COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, do hereby declare that the copy attached hereto is a true photocopy of the assignment of United States Patent Application Serial No. 61/027,431, filed February 8, 2008; 61/027,420, filed February 8, 2008; 61/027,435, filed February 8, 2008 and 61/027,432, filed February 8, 2008 and Application Serial No. 12/058,424, 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.


Christine Briscoe
Patent Administrator
Colgate-Palmolive Company

Subscribed and sworn to
Before me this 5 day
of May 2010

x  _____

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

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE Michael PRENCIPE, Diane CUMMINS, Richard Scott ROBINSON, Sarita V. MELLO, Richard J. SULLIVAN, Suman CHOPRA, Karen de PIERRO, Lynette ZAIDEL, Constantina CHRISTOPOULOU, Ravi SUBRAMANYAM, Donghui WU, Andre M. MORGAN, Ralph Peter SANTARPIA III, Qin WANG, Gary Edward TAMBS, Rajnish KOHLI, Virginia Monsul BARNES, Sergio LEITE, and Eric A. SIMON (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; 61/027,435, filed February 8, 2008 and 61/027,432, filed February 8, 2008 and Application Serial No. 12/058,424, 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.

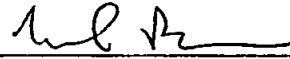
72

-----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)

73

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



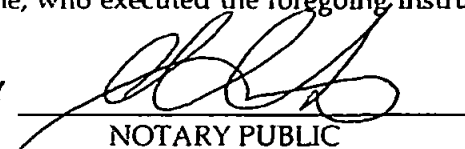
Michael Prencipe

Address: 39 Spruce St.
West Windsor, NJ 08550

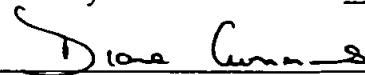
State of New Jersey
County of Hunterdon
On this 25 day of March

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.

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 27th day of March 2008.



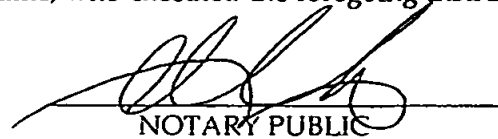
Diane Cummins

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.

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


NOTARY PUBLIC

74

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

[Signature]
Richard Scott Robinson

Address: ^{a 15K} 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

[Signature]
NOTARY PUBLIC

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

[Signature]
Sarita V. Mello

Address: 304 Holland Drive
Somerset, NJ 08873

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

75

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

R 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.

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

76

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

Karen de Pierro
Karen de Pierro

Address: 9 Overbrook Rd.
Piscataway, NJ 08854

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.

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

77

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

Constantina Christopoulou
Constantina Christopoulou

Address: 10 Maher Road
Somerset, NJ 08873

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.

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 _____ day of _____ 2008.

Ravi Subramanyam

Address: 18 Doyle Lane
Belle Mead, NJ 08502

State of _____
County of _____

On this _____ day of _____ 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

78

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

Constantina Christopoulou

Address: 10 Maher Drive
Monroe, NJ 08831

State of
County of

On this _____ day of _____ 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

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.

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

[Signature]
NOTARY PUBLIC

79

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

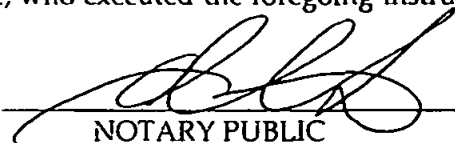

Donghui Wu

Address: 3 Hughes Rd.
Bridgewater, NJ 08807

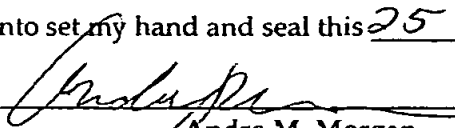
State of New Jersey
County of Hunterdon

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.

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 25 day of March 2008.

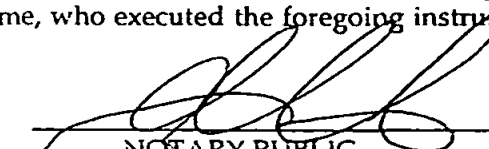

Andre M. Morgan

Address: 11 Abbington Lane
Robbinsville, NJ 08691

State of New Jersey
County of Hunterdon

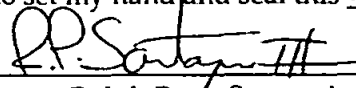
On this 25 day of March 2008, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

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


NOTARY PUBLIC

80

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

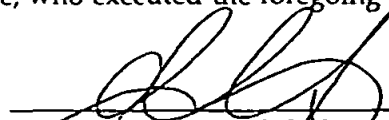

Ralph Peter Santarpia III

Address: 71 Woodbury Rd.
Edison, NJ 08820

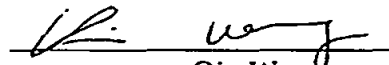
State of New Jersey
County of Hunterdon

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.

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 25 day of March 2008.

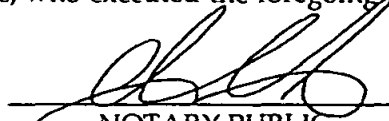

Qin Wang

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


NOTARY PUBLIC

81

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

Gary E. Tambs
Gary Edward Tambs

Address: 41 Beverly Drive
Belle Mead, NJ 08502

State of New Jersey
County of Hunterdon

On this 31st 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 25th day of MARCH 2008.

Rajnish Kohli
Rajnish Kohli

Address: 15 Joshua Dr.
Hillsborough, NJ 08844

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

82

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 10 day of April 2008.


Virginia Monsul Barnes

Address: 115 Back Brook Rd.
Ringoes, NJ 08551

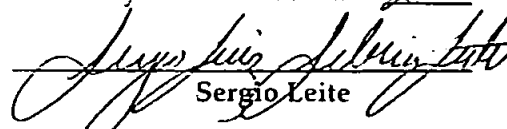
State of New Jersey
County of Hunterdon

On this 10th 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.

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 24 day of March 2008.

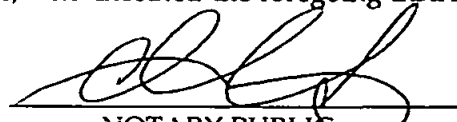

Sergio Leite

Address: 17 Stanford Dr.
Kendall Park, NJ 08824

State of New Jersey
County of Hunterdon

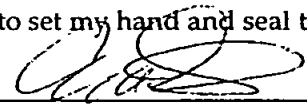
On this 24 day of March 2008, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

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


NOTARY PUBLIC

83

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

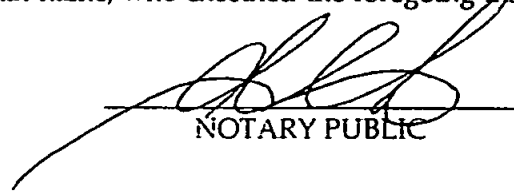

Eric A. Simon

Address: 280 Michael J. Smith Court
Somerset, NJ

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

84

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL del documento de cesión de solicitud de patente 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 AMERICA

- 2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
EMILY LANG

- 3. ACTUANDO EN CAPACIDAD DE:
NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY

- 4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE:
EMILY LANG, NOTARIO

CERTIFICADO

- 5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY

- 6. EL DÍA 7 DE MAYO DE 2010

- 7. POR: Andrew P. Sidamon-Eristoff
Tesorero del Estado

- 8. NO: A393136

- 9. SELLO/TIMBRE

- 10. FIRMA

(SELLO)

(FIRMA)

85

8401-00-CO-01-OC

Yo, Christine Briscoe, de COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, declaro que la copia anexa al presente es una fotocopia verdadera de la cesión de la Solicitud de Patente de Estados Unidos Serial No. 61/027,431 presentada el 8 de Febrero de 2008; No. 61/027,420 presentada el 8 de Febrero de 2008; No. 61/027,435 presentada el 8 de Febrero de 2008; y No. 61/027,432 presentada el 8 de Febrero de 2008; y la solicitud Serial No. 12/058,424, presentada el 28 de marzo de 2008 y todas las solicitudes de patente de Estados Unidos no provisionales y extranjeras correspondientes, todas las solicitudes divisionales, de continuación, reexpedición y reexaminación de la solicitud de los, y todas las patentes o derechos comparables otorgados de ahora en adelante en los Estados Unidos y todos los países extranjeros, junto con el derecho de prioridad bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, la Convención Interamericana con Relación a Patentes, Diseños y Modelos Industriales, y cualquier otro acuerdo internacional al cual los Estados Unidos de América se apegan.

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

Suscrito y jurado
Ante mi este día 5
de mayo de 2010

(firma)

Hay un Sello que Dice:
EMILY LANG
NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
MI COMISIÓN VENCE
NOVIEMBRE 30, 2013

CESIÓN

CONSIDERANDO QUE, Nosotros, Michael PRENCIPE, Diane CUMMINS, Richard Scott ROBINSON, Sarita V. MELLO, Richard J. SULLIVAN, Suman CHOPRA, Karen de PIERRO, Lynette ZAIDEL, Constantina CHRISTOPOULOU, Ravi SUBRAMANYAM, Donghui WU, Andre, M. MORGAN, Ralph Peter SANTARPIA III, Qin WANG, Gary Edward TAMBS, Rajnish KOHLI, Virginia Monsul BARNES, Sergio LEITE y Eric A. SIMON, (en adelante referido como CEDENTE), residente, respectivamente, como se establece adelante, he hecho una invención para la cual se presentó una solicitud de patente de los Estados Unidos en la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos como Solicitud Provisional No. 61/027,431, presentada el 8 de febrero de 2008; 61/027,420 presentada el 8 de febrero de 2008; 61/027,435 presentada el 8 de febrero de 2008 y 61/027,432, presentada el 8 de febrero de 2008, y Serial de solicitud No. 12/058,424, presentada el 28 de marzo de 2008, nombrando al cedente(s) como inventor(es), y titulada "PRODUCTO DE CUIDADO ORAL Y MÉTODOS DE USO Y FABRICACION 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 (dejado referida como "CESIONARIO"), tiene deseos de obtener la totalidad del derecho, título e intereses en y para la invención y solicitud de patente mencionadas 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, los CEDENTE(S), por la presente venden, ceden y transfieren al CESIONARIO el derecho, título e interés completo y exclusivo en y para la invención arriba mencionada, la solicitud de patente de los Estados Unidos arriba mencionada y todas las solicitudes de patente extranjeras correspondientes, todas las solicitudes de división, continuación, continuación parcial, reemisión y reexaminación de la solicitud de patente de los Estados Unidos arriba mencionada, y todas las Patentes o derechos comparables emitidos sobre la misma 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 Industrial, la Convención Interamericana Relacionada con Patentes, Diseños y Modelos Industriales, u cualquier otro acuerdo internacional al cual se adhieran los Estados Unidos, y los CEDENTE(S) por la presente autorizan y solicitan al Comisionado de Marcas y Patentes de los Estados Unidos y a todas las Oficinas de Patentes extranjeras a emitir todas las patentes o derechos comparables que puedan surgir de cualquier solicitud al CESIONARIO, o sus sucesores, cesionarios o representantes legales;

Los CEDENTE(S) garantizan que los CEDENTE(S) tienen pleno derecho para comunicar la totalidad del interés aquí cedido, y que los CEDENTE(S) no han ejecutado, y no ejecutarán, ningún acuerdo en conflicto con el presente;

Los CEDENTE(S) acuerdan comunicar al CESIONARIO o a sus sucesores, cesionarios o representantes legales cualquiera y todos los hechos conocidos por ellos o por cualquiera de ellos respecto a dicha invención, y sin remuneración adicional testificar en cualquier proceso legal, firmar todos los papeles legales, ejecutar todas la solicitudes de división, 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, cesionarios o representantes legales a obtener y hacer valer la protección de patente para dicha invención en todos los países y a mejorar o perfeccionar el derecho del CESIONARIO en y para la invención y los derechos de patente de la misma.

Los CEDENTE(S) por la presente autorizan a los abogados del CESIONARIO a ingresar en este documento cualquier número de serie y fecha de presentación aplicable después que el CEDENTE(S) ha ejecutado este documento.

Esta cesión es efectiva a partir de: Febrero 8, 2008
(Fecha de presentación)

88

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he fijado mi firma y sello este día 25 de marzo de 2008.

(Firma)

Michael PRENCIPE
Dirección: 39 Spruce Street
West Windsor, NJ 08550

Estado de Nueva Jersey
Condado de Hunterdon

Este día 25 de marzo de 2008, ante mí, un Notario Público en y para el estado y condado antes mencionados, se presentó 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 NUEVA JERSEY
ID No. 2353780
MI COMISIÓN VENCE 21 DE DICIEMBRE DE 2011

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he fijado mi firma y sello este día 27 de marzo de 2008.

(Firma)

Diane CUMMINS
Dirección: 501 Binghampton Lane
Livingston, NJ 07039

Estado de Nueva Jersey
Condado de Hunterdon

Este día 27 de marzo de 2008, ante mí, un Notario Público en y para el estado y condado antes mencionados, se presentó 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 NUEVA JERSEY
ID No. 2353780
MI COMISIÓN VENCE 21 DE DICIEMBRE DE 2011

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he fijado mi firma y sello este día 24 de marzo de 2008.

(Firma)

Richard Scott ROBINSON
Dirección: 51 Ketchum Road
Belle Mead, NJ 08502

Estado de Nueva Jersey
Condado de Hunterdon

Este día 24 de marzo de 2008, ante mí, un Notario Público en y para el estado y condado antes mencionados, se presentó 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 NUEVA JERSEY
ID No. 2353780
MI COMISIÓN VENCE 21 DE DICIEMBRE DE 2011

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he fijado mi firma y sello este día 25 de marzo de 2008.

(Firma)

Sarita V. MELLO
Dirección: 304 Holland Drive
Somerset, NJ 08873

Estado de Nueva Jersey
Condado de Hunterdon

Este día 25 de marzo de 2008, ante mí, un Notario Público en y para el estado y condado antes mencionados, se presentó 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 NUEVA JERSEY
ID No. 2353780
MI COMISIÓN VENCE 21 DE DICIEMBRE DE 2011

90

8401-00-OC

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he fijado mi firma y sello este día 26 de marzo de 2008.

(Firma)

Richard J. SULLIVAN
Dirección: 26 Brittany Court
Atlantic Highlands, NJ 07716

Estado de Nueva Jersey
Condado de Hunterdon

Este día 26 de marzo de 2008, ante mí, un Notario Público en y para el estado y condado antes mencionados, se presentó 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 NUEVA JERSEY
ID No. 2353780
MI COMISIÓN VENCE 21 DE DICIEMBRE DE 2011

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he fijado mi firma y sello este día 24 de marzo de 2008.

(Firma)

Suman CHOPRA
Dirección: 6 Trotter Court
Monroe, NJ 08831

Estado de Nueva Jersey
Condado de Hunterdon

Este día 24 de marzo de 2008, ante mí, un Notario Público en y para el estado y condado antes mencionados, se presentó 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 NUEVA JERSEY
ID No. 2353780
MI COMISIÓN VENCE 21 DE DICIEMBRE DE 2011

91

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he fijado mi firma y sello este día 24 de marzo de 2008.

(Firma)
Karen de PIERRO
Dirección: 9 Overbrook Rd.
Piscataway, NJ 08854

Estado de Nueva Jersey
Condado de Hunterdon

Este día 24 de marzo de 2008, ante mí, un Notario Público en y para el estado y condado antes mencionados, se presentó 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 NUEVA JERSEY
ID No. 2353780
MI COMISIÓN VENCE 21 DE DICIEMBRE DE 2011

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he fijado mi firma y sello este día 24 de marzo de 2008.

(Firma)
Lynette ZAIDEL
Dirección: 510 Cranford Ave.
Cranford, NJ 07016

Estado de Nueva Jersey
Condado de Hunterdon

Este día 24 de marzo de 2008, ante mí, un Notario Público en y para el estado y condado antes mencionados, se presentó 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 NUEVA JERSEY
ID No. 2353780
MI COMISIÓN VENCE 21 DE DICIEMBRE DE 2011

012

8401-00-OC

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he fijado mi firma y sello este día 26 de marzo de 2008.

(Firma)
Constantina CHRISTOPOULOU
Dirección: 10 Maher Road.
Somerset, NJ 08873

Estado de Nueva Jersey
Condado de Hunterdon

Este día 26 de marzo de 2008, ante mí, un Notario Público en y para el estado y condado antes mencionados, se presentó 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 NUEVA JERSEY
ID No. 2353780
MI COMISIÓN VENCE 21 DE DICIEMBRE DE 2011

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he fijado mi firma y sello este día _____.

(Firma)
Ravi SUBRAMANYAM
Dirección: 18 Doyle Lane
Belle Mead, NJ 08502

Estado de
Condado de

Este día _____, ante mí, un Notario Público en y para el estado y condado antes mencionados, se presentó personalmente el arriba firmante, a mi saber la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

NOTARIO PÚBLICO

93

8401-00-OC

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he fijado mi firma y sello este día _____.

Constantina Christopoulou
Dirección: 10 Maher Drive
Monroe, NJ 08831

Estado de
Condado de

Este día _____, ante mí, un Notario Público en y para el estado y condado antes mencionados, se presentó personalmente el arriba firmante, a mi saber la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

NOTARIO PÚBLICO

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he fijado mi firma y sello este día 24 de marzo de 2008.

(Firma)
Ravi Subramanyam
Dirección: 18 Doyle Lane
Belle Mead, NJ 08502

Estado de Nueva Jersey
Condado de Hunterdon

Este día 24 de marzo de 2008, ante mí, un Notario Público en y para el estado y condado antes mencionados, se presentó 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 NUEVA JERSEY
ID No. 2353780
MI COMISIÓN VENCE 21 DE DICIEMBRE DE 2011

94

8401-00-OC

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he fijado mi firma y sello este día 26 de marzo de 2008.

(Firma)

Donghui Wu
Dirección: 3 Hughes Rd.
Bridgewater, NJ 08807

Estado de Nueva Jersey
Condado de Hunterdon

Este día 26 de marzo de 2008, ante mí, un Notario Público en y para el estado y condado antes mencionados, se presentó 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 NUEVA JERSEY
ID No. 2353780
MI COMISIÓN VENCE 21 DE DICIEMBRE DE 2011

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he fijado mi firma y sello este día 25 de marzo de 2008.

(Firma)

Andre M. MORGAN
Dirección: 11 Abbington Lane
Robbinsville, NJ 08691

Estado de Nueva Jersey
Condado de Hunterdon

Este día 25 de marzo de 2008, ante mí, un Notario Público en y para el estado y condado antes mencionados, se presentó 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 NUEVA JERSEY
ID No. 2353780
MI COMISIÓN VENCE 21 DE DICIEMBRE DE 2011

95

8401-00-OC

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he fijado mi firma y sello este día 25 de marzo de 2008.

(firma)

Ralph Peter Santarpia III
Direccion: 71 Woodbury Rd.
Edison, NJ 08820

Estado de Nueva Jersey
Condado de Hunterdon

Este día 25 de marzo de 2008, ante mí, un Notario Público en y para el estado y condado antes mencionados, se presentó 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 NUEVA JERSEY
ID No. 2353780
MI COMISIÓN VENCE 21 DE DICIEMBRE DE 2011

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he fijado mi firma y sello este día 25 de marzo de 2008.

(Firma)

Qin Wang
Dirección: 50 Monica Way
Monmouth Junction, NJ 08852

Estado de Nueva Jersey
Condado de Hunterdon

Este día 25 de marzo de 2008, ante mí, un Notario Público en y para el estado y condado antes mencionados, se presentó 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 NUEVA JERSEY
ID No. 2353780
MI COMISIÓN VENCE 21 DE DICIEMBRE DE 2011

96

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he fijado mi firma y sello este día 31 de marzo de 2008.

(Firma)

Gary Edward Tambs
Dirección: 41 Beverly Drive
Belle Mead, NJ 08502

Estado de Nueva Jersey
Condado de Hunterdon

Este día 31 de marzo de 2008, ante mí, un Notario Público en y para el estado y condado antes mencionados, se presentó 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 NUEVA JERSEY
ID No. 2353780
MI COMISIÓN VENCE 21 DE DICIEMBRE DE 2011

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he fijado mi firma y sello este día 25 de marzo de 2008.

(Firma)

Rajnish Kohli
Dirección: 15 Joshua Dr.
Hillsborough, NJ 08844

Estado de Nueva Jersey
Condado de Hunterdon

Este día 25 de marzo de 2008, ante mí, un Notario Público en y para el estado y condado antes mencionados, se presentó 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 NUEVA JERSEY
ID No. 2353780
MI COMISIÓN VENCE 21 DE DICIEMBRE DE 2011

98

8401-00-OC

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he fijado mi firma y sello este día 10 de abril de 2008.

(Firma)

Virginia Monsul BARNES
Dirección: 115 Back Brook Road
Ringoes, NJ 08551

Estado de Nueva Jersey
Condado de Hunterdon

Este día 10 de abril de 2008, ante mí, un Notario Público en y para el estado y condado antes mencionados, se presentó 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 NUEVA JERSEY
ID No. 2353780
MI COMISIÓN VENCE 21 DE DICIEMBRE DE 2011

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he fijado mi firma y sello este día 24 de marzo de 2008.

(Firma)

Sergio Leite
Dirección: 17 Stanford Dr.
Kendall Park, NJ 08824

Estado de Nueva Jersey
Condado de Hunterdon

Este día 24 de marzo de 2008, ante mí, un Notario Público en y para el estado y condado antes mencionados, se presentó 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 NUEVA JERSEY
ID No. 2353780
MI COMISIÓN VENCE 21 DE DICIEMBRE DE 2011

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he fijado mi firma y sello este día 24 de marzo de 2008.

98

(Firma)

Eric A. Simon

Dirección: 280 Michael J. Smith Court
Somerset, NJ

Estado de Nueva Jersey
Condado de Hunterdon

Este día 24 de marzo de 2008, ante mí, un Notario Público en y para el estado y condado antes mencionados, se presentó 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 NUEVA JERSEY
ID No. 2353780
MI COMISIÓN VENCE 21 DE DICIEMBRE DE 2011

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**

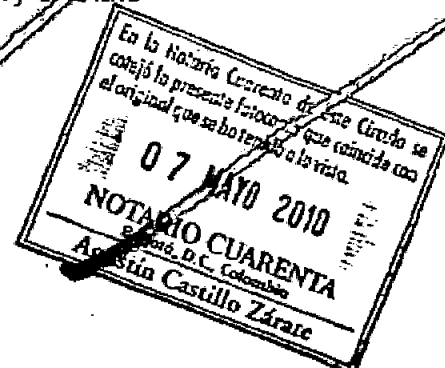
Certified

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



100

FROM: BRIGARD Y CASTRO

PHONE NO.: 3802700

OCT. 29 2001 01:09PM P2

Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We)

domiciliado(s) en

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

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

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or 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
obtenitor 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.

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 obtainment 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.

A este efecto, lo(s) faculto(a)mos 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
desistír 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
fin indicado y tomar todas las medidas que
creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros
intereses), con todas las demás facultades legales
necesarias.

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

Este poder comprende la facultad de ratificar o
confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así
como la facultad de desistír, transigir, comprometer, y
la de sustituirlo en todo o en parte y revocar
sustituciones. Asimismo nombro(a)mos 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.

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

Otorgado y firmado en

Granted and signed in

hoy de

VICE PRESIDENT &
ASSOCIATE GENERAL COUNSEL
TRADEMARK

this OCT 29 2001

Firma

Signature

Nombre

Name

New York, N.Y.

SCOTT E. THOMPSON

En la ciudad de Bogotá, D.C., el día 29 de octubre de 2001, compareció ante mí el Sr. SCOTT E. THOMPSON, quien me presentó la fotocopia que acompaña a la presente, la cual que se ha leído a la vista.

07 MAYO 2010

NOTARIO CUARENTA

Bogotá, D.C., Colombia

Agustín Castillo Zárate

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

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

COUNTY

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 precede 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) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes herein expressed.

Rosie S. Dizon
Notary Public (Seal)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

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

En el Notario Cuarenta de este Circulo se
confió la presente fe de cargo que coincide con
el original que se ha tenido a la vista.
07 MAYO 2010
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Agustín Castillo Zárate

102



252373

Form 1

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

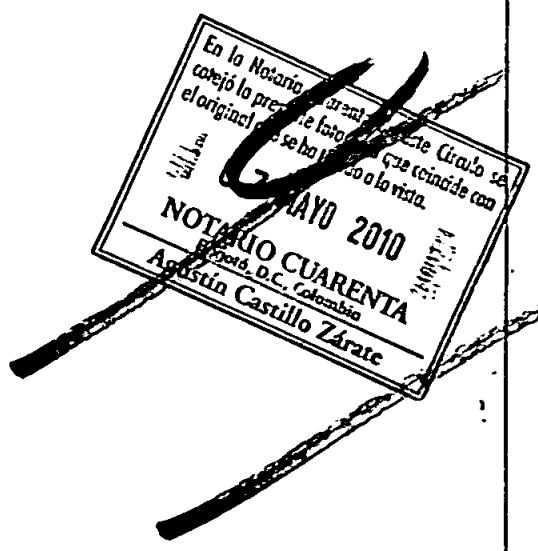
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his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

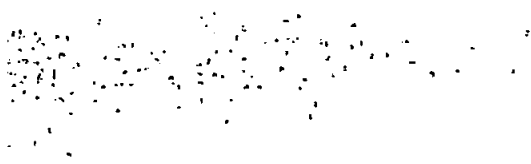
IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 30 2001

FEE PAID \$3.00

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





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



104

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

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.

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





GAVIRI A

105

ORGANIZACIÓN ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serial

5562241

Datos de la oficina de registro

Clase de oficina: Registraduría ☒ Notaría ☒ Consulado ☐ Corregimiento ☐ Insp. de Policía ☐ Código 9999

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 01

Hora

3 0

04:10 PM

Número de certificado de defunción

A- 2094375

Presunción de muerte

Juzgado que profiere la sentencia

Fecha de la sentencia

Año

Mes

Día

Documento presentado

Autorización judicial

Certificado Médico

☒

Nombre y cargo del funcionario

ANDRES DIAZ CAMPOS

R. M. No.

79982662

Datos del denunciante

Apellidos y nombres completos

EDGAR DAVID REGINO H.

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

11

Día

02

Nombre y firma del funcionario que actúa

BLANCA LUCIA VALLEJO RESTREPO

NOTARIA 32

PADRES: ALFONSO CASTRO

ESPACIO PARA NOTAS

MERCEDES DUQUE

ARIA 32

SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.

Notario

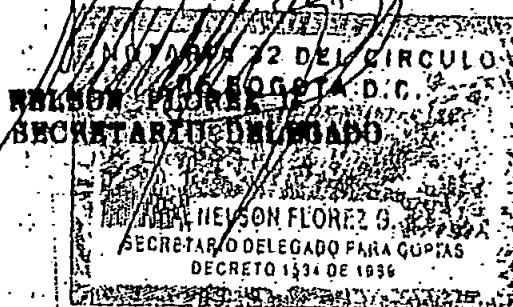
SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTÁ

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro

de defunciones serial indicativo número: 55.622.47.....

Expedido en la ciudad de Bogotá D.C., hoy 17 NOV 2004.....



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109376-00000-0000

Fecha: 2010-09-03 17:36:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONESPATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante, o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020



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

REFERENCIA	Radicación No.	10 109376
	Solicitud internacional	PCT/US2008/058679
	Fecha inicio fase nacional	08/09/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12566

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

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

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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

ALIX CARMENZA GESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
adpa11

24 SET. 2010

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
CONSULTA DE DOCUMENTOS**

PAGINA SIN DIGITALIZAR

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
CONSULTA DE DOCUMENTOS

PAGINA SIN DIGITALIZAR