

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas C

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-188425- -00000-0000

Fecha: 2012-10-23 15:52:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

SOLICITU

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

COMPOSICIÓN PARA EL CUIDADO ORAL

54. TITULO _____

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

DOMICILIO _____ NEW YORK, NY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO _____ JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C. _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-188425- -00000-0000

Fecha: 2012-10-23 15:52:07
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

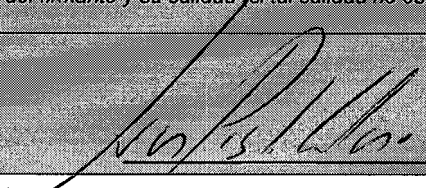
Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 67

ión

AS. 122.121

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2010/029472	Fecha 31.03.2010
Publicación Internacional No.		WO 2011/123123	Fecha 06.10.2011
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPOSICIÓN PARA EL CUIDADO ORAL			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		300 Park Avenue, 10022	No. TELÉFONO
CIUDAD		New York	CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO		NY	NACIONALIDAD O US
PAÍS DE RESIDENCIA		US	LUGAR DE CONSTITUCIÓN
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. PORTER		Venda	US
2. MORGAN		Andre	US
3. PRENCIPE		Michael	US
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
1. US		NJ	Piscataway
2. US		NJ	Robbinsville
3. US		NJ	West Windsor
			DIRECCIÓN
			25 Wayne Avenue, 08854
			11 Abbingtion Lane, 08691
			39 Spruce Street, 08550
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CADENA SARMIENTO		JUAN PABLO	C.C . 80.410.337 T.P . 57492
DIRECCIÓN		Calle 70A 4 41	No. TELÉFONO 7442200
CIUDAD		Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO
PAÍS		CO	No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☒ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1.			(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
2.			
3.			

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 12-81265, 12-40311	Fecha: 10.10.2012
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios:		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 30		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☒ Otros, especificar: IPRP	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 October 2011 (06.10.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/123123 A1

PCT

- (51) International Patent Classification:
A61K 8/11 (2006.01) A61K 8/44 (2006.01)
A61K 8/25 (2006.01) A61K 8/73 (2006.01)
A61K 8/27 (2006.01) A61Q 11/00 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2010/029472
- (22) International Filing Date:
31 March 2010 (31.03.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (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): PORTER, Venda [US/US]; 25 Wayne Avenue, Piscataway, NJ 08854 (US). MORGAN, Andre [US/US]; 11 Abbingdon Lane, Robbinville, NJ 08691 (US). PRENCIPE, Michael [US/US]; 39 Spruce Street, West Windsor, NJ 08550 (US).
- (74) Agent: TRAUT, Donald, L.; Colgate-Palmolive Company, Patent Department, 909 River Road, Piscataway, NJ 08855 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, 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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, 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 COMPOSITION

Formula	Untreated	7X brushing cycles	12X, cola
Comparative Example 3 1wt% ZnO Powder + no amino acid			
Example 3 1wt% ZnO Powder + 3wt% L-arginine			

Figure 1

(57) Abstract: Disclosed are oral care compositions, for example dentifrice compositions, comprising an oral care composition comprising an orally acceptable vehicle, metal oxide particles having an average particle size of no greater than a dentin tubule and at least one amino acid capable of chelating the metal oxide. The composition may comprise a polymeric adherent material for adhering the metal oxide particles in the dentin tubule. The metal oxide particles have a median particle size of 5 microns or less, and may comprise zinc oxide.

WO 2011/123123 A1

COMPOSICIÓN PARA EL CUIDADO BUCAL

La presente invención se relaciona con una composición para el cuidado bucal, por ejemplo una composición dentífrica, para el suministro mejorado de un agente antiplaca/anticálculos a las superficies orales en la cavidad bucal, y la cual puede tratar o prevenir además la hipersensibilidad de los dientes. La presente invención se relaciona además con un método para suministrar un agente antiplaca/anticálculos a la superficies orales en la cavidad bucal y tratar o prevenir simultáneamente la hipersensibilidad de los dientes. La presente invención tiene aplicación particular en el tratamiento o prevención de la hipersensibilidad de los dientes mediante la oclusión de los túbulos dentinarios.

ANTECEDENTES

La dentina es una porción del diente interna al esmalte y al cemento que tiene una apariencia radialmente estriada debido a un gran número de finos canales o túbulos conocidos como los túbulos dentinarios. Los túbulos corren de la cavidad pulpar a la periferia de la dentina y son generalmente de aproximadamente dos micras de diámetro en su base y algo más estrechos en su periferia. Generalmente, los túbulos no se exponen al medio en la cavidad bucal, ya que generalmente están cubiertos por el esmalte o cemento. El cemento a su vez está cubierto frecuentemente por las encías.

Se entiende comúnmente que los túbulos expuestos parcial o completamente pueden llevar a sensibilidad dental, una afección irritante y dolorosa. En esta teoría, la cavidad de la línea de las encías expone el cemento a la erosión. El cemento erosionado a su vez expone los túbulos dentinario huecos. Los túbulos expuestos causan que los nervios dentro del diente se afecten excesivamente por los estímulos orales externos debido a que la transferencia de material y de energía entre el exterior e interior del diente se acelera a través de los túbulos. Los estímulos ambientales comunes, tales como el calor, frío, sustancias químicas y físicas y la presión o estímulos mecánicos, tal como el cepillado, son capaces de irritar el nervio a través de los túbulos dentinarios abiertos y así crear dolor. El dolor de los dientes sensibles parece resultar de estos estímulos, los que aparentemente causan los movimientos del fluido en los túbulos dentinarios que activan los terminales del nervio pulpar.

Convencionalmente, se usan dos aproximaciones para tratar o aliviar la sensibilidad dental. Bajo una aproximación, el ambiente químico proximal al nervio se altera por la aplicación de varios agentes, de manera que el nervio no se estimula, o no se estimula mucho. Los agentes conocidos útiles en esta aproximación química, incluyen sales de potasio (tales como nitrato de potasio, bicarbonato de potasio, cloruro de potasio) y estroncio, sales de cinc, y sales de cloruro.

La segunda aproximación involucra el blindaje mecánico del nervio, por ejemplo, mediante el bloqueo de los túbulos dentinarios completa o parcialmente con "agentes bloqueadores del túbulo." Los agentes que se han descrito en la técnica anterior incluyen, por ejemplo, alúmina catiónica, arcillas, polielectrolitos solubles en agua o hinchables en agua, oxalatos, fosfato de calcio amorfo, hidroxiapatita, copolímeros de ácido maleico y partículas de polietileno.

La solicitud de patente de Estados Unidos US-A1-2009/0186090 a nombre del presente Solicitante describe la provisión de una composición para el cuidado bucal que reduce y/o elimina la percepción de sensibilidad dental. La composición incluye un material adherente e incluye, en parte, partículas de sílice con un tamaño de partícula de 2-5 micras.

Sin embargo, aunque tal composición para el cuidado bucal proporciona alivio clínico a la hipersensibilidad, no obstante existe aún una necesidad en la técnica de una composición para el cuidado bucal, en particular un dentífrico, que, con el uso, proporcione una prevención aumentada o la reducción de la sensibilidad dental y no se asocie con un procesamiento significativo o las desventajas de la formulación.

Se conoce además en la industria el uso de óxido de cinc como un agente antiplaca/anticáculos. Se conoce además el uso de complejos de iones de metal divalente o trivalente como agentes antiplaca.

Se demostró en la literatura que la solubilidad del zinc puede mejorarse mediante la formación de un complejo con una molécula quelante tal como ácido etilendiamina tetraacético o una molécula bioactiva tal como una α -hidroxicetona cíclica. Por ejemplo, como se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos US-A-6287541, las alfa-hidroxicetonas cíclicas específicas se usan como agentes acomplejantes para el cobre, cinc, hierro o estaño divalentes y el hierro trivalente S. Y. Gan, y otros "Antibacterial Activity of Zn-chelator Complexes." IADR, marzo 2009 describen el uso de quelantes biocompatibles inertes para el cinc.

Sin embargo, el aumento de la solubilidad no garantiza un aumento en la eficacia antiplaca, anti-gingivitis, hipersensibilidad, y/o aliento fresco. Para proporcionar estos beneficios, el cinc debe suministrarse en los tejidos duros y/o blandos en la cavidad bucal.

Existe aún una necesidad para el suministro mejorado de los agentes antiplaca/anticálculos a las superficies orales, en particular el tejido duro y/o blando en la cavidad bucal.

SUMARIO

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición para el cuidado bucal que comprende un vehículo oralmente aceptable, una fuente de partículas de óxido metálico con un tamaño de partícula promedio no mayor que un túbulo dentinario y al menos un aminoácido. En algunas modalidades, al menos uno de dichos uno o más aminoácidos es capaz de acomplejar las partículas de óxido metálico.

En algunas modalidades, las partículas de óxido metálico pueden tener un tamaño de partícula promedio de 1 a 7 micras. En algunas modalidades, las partículas de óxido metálico tienen un tamaño de partícula promedio de 5 micras o menos.

El óxido metálico típicamente comprende al menos un óxido metálico seleccionado de óxido de cinc, óxido estánico, óxido de titanio, óxido de calcio, óxido de cobre y óxido de hierro o una mezcla de estos.

En otras modalidades, el óxido metálico es óxido de cinc.

Las partículas de óxido metálico pueden tener una distribución del tamaño de partícula de 3 a 4 micras, una distribución del tamaño de partícula de 5 a 7 micras, una distribución del tamaño de partícula de 3 a 5 micras, una distribución del tamaño de partícula de 2 a 5 micras, o una distribución del tamaño de partícula de 2 a 4 micras.

Las partículas de óxido metálico pueden estar presentes en una cantidad de hasta 5% en peso, basado en el peso total de la composición para el cuidado bucal, por ejemplo, en una cantidad de 0.5 a 2% en peso, basado en el peso total de la composición para el cuidado bucal.

El óxido metálico puede incorporarse en la composición para el cuidado bucal en al menos una forma seleccionada de un polvo, una solución o suspensión de nanopartículas, o encapsulada en un polímero o perla.

Preferentemente, el al menos un aminoácido se selecciona de arginina, L-arginina, cisteína, leucina, isoleucina, lisina, L-lisina, alanina, asparagina, aspartato, fenilalanina, glutamato, ácido glutámico, treonina, glutamina, triptófano, glicina, valina, prolina, serina, tirosina, e histidina, y mezclas de estos.

Típicamente, el al menos un aminoácido se selecciona de L-arginina, cisteína, isoleucina, L-lisina, ácido glutámico, serina, y mezclas de estos.

Más típicamente, el al menos un aminoácido comprende L-arginina.

Opcionalmente, el al menos un aminoácido está presente en una cantidad de hasta 5% en peso, más aún opcionalmente de 0.5 a 5% en peso, todavía más aún opcionalmente de 2.5 a 4.5% en peso, basado en el peso total de la composición para el cuidado bucal.

La composición para el cuidado bucal puede comprender además un material adherente polimérico para adherir las partículas de óxido metálico en el túbulo dentinario.

En algunas modalidades, el óxido metálico se encapsula en un material adherente polimérico.

En algunas modalidades, el material adherente polimérico comprende al menos un polímero de celulosa.

El al menos un polímero de celulosa puede ser uno o más polímeros de hidroxialquil celulosa seleccionados de hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), hidroxietilpropil celulosa (HEPC), hidroxibutilmetil celulosa (HBMC), y carboximetilcelulosa (CMC).

Típicamente, el material adherente polimérico comprende una mezcla de dos polímeros de hidroxialquil celulosa que tienen diferente peso molecular y el óxido metálico comprende óxido de cinc que se encapsula en la mezcla de dos polímeros de hidroxialquil celulosa.

En otras modalidades, el material adherente polimérico comprende al menos un polímero seleccionado de polímeros de óxido de poli(etileno), polivinilpirrolidona lineal (PVP) y polivinilpirrolidona reticulada (PVP), copolímero de polietilenglicol (PEG)/ polipropilenglicol (PPG), copolímeros en bloque de óxido de etileno (EO) - óxido de propileno (PO), goma de éster, goma laca, adhesivos de silicona sensibles a la presión, metacrilatos, o mezclas de estos.

Preferentemente, la composición para el cuidado bucal es una composición dentífrica, tal como una pasta dental o un gel.

Alternativamente, la composición para el cuidado bucal se formula en una forma seleccionada de un enjuague bucal, una goma, una pastilla soluble, y una película soluble.

La presente invención proporciona además un método para reducir la sensibilidad dental que comprende aplicar a la superficie de un diente de un mamífero una composición para el cuidado bucal de la presente invención.

La presente invención proporciona más aún un método para proteger las superficies dentales de la degradación mediada por los ácidos, que comprende aplicar a la superficie de un diente de un mamífero una composición para el cuidado bucal de la presente invención.

La presente invención proporciona todavía más un método para mantener o aumentar la salud sistémica de un mamífero que comprende aplicar una composición a una superficie oral de un mamífero al menos una vez al día por una duración de tiempo, en donde la composición comprende:

- a. una composición para el cuidado bucal de la presente invención, y
- b. un agente seleccionado de triclosán; monofosfato de triclosán; clorhexidina; alexidina; hexetidina; sanguinarina; cloruro de benzalconio; salicilanilida; bromuro de domifén; cloruro de cetilpiridinio (CPC); cloruro de tetradecilpiridinio (TPC); cloruro de N-tetradecilo-4etilpiridinio (TDEPC); octenidina; delmopinol; octapinol; nisina; agente de ion cinc; agente de ion cobre; aceites esenciales; furanonas; bacteriocinas, etillauroil arginato, extractos de magnolia, una fuente de ion metálico, fluoruro, iones estánicos, bicarbonato de arginina, honokiol, magonol, ácido ursólico, ácido úrico, morina, extracto de espio cervel de mar, un peróxido, una enzima, un extracto de camelia, un flavonoide, un flavano, éter difenílico halogenado, creatina, y propóleos.

La presente invención proporciona además un método para ocluir un túbulo dentinario dentro de la superficie de un diente de un mamífero que comprende aplicar a la superficie del diente una composición de acuerdo con la presente invención.

Las composiciones pueden contener componentes terapéuticos y no terapéuticos adicionales, y pueden usarse además en la práctica de varios métodos, los que se incluyen dentro del alcance de la invención. La composición y los métodos dentro del alcance de la invención pueden ser útiles en, por ejemplo, reducir o eliminar la sensibilidad dental de un mamífero, mejorar/mantener la salud sistémica, y/o ocluir los túbulos dentinarios.

La presente invención se basa en el descubrimiento por los presentes inventores que los aminoácidos y péptidos cargados tienen una afinidad por el tejido blando y/o duro en la cavidad bucal y son además capaces de acomplejar un óxido metálico, tales como óxido de cinc, óxido estánico, u óxido de cobre, que tiene eficacia antiplaca/anticálcuulo cuando está presente en una cantidad terapéuticamente efectiva. Con la introducción de un complejo de este tipo en la cavidad bucal, por ejemplo, por el cepillado de los dientes, el aminoácido./péptido puede actuar para suministrar el óxido metálico en el lugar deseado en la boca. Por ejemplo, si se suministra óxido de cinc a la dentina, el complejo aminoácido de óxido de cinc puede ocluir los túbulos dentinarios y proporcionar alivio a la hipersensibilidad. Más aún, el óxido metálico puede proporcionar tratamiento o prevención antiplaca/anticálcuulo.

Los presentes inventores encontraron en particular que el suministro de óxido de cinc del dentífrico a una superficie de hidroxiapatita puede aumentarse con la adición de un aminoácido tal como L-arginina. La forma del óxido de cinc en el dentífrico puede incluir, pero sin limitarse a, polvo, solución de nanopartículas, y encapsulación del óxido de cinc por una película de polímero o perla.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 representa una comparación de la incidencia de la oclusión resultante de tratar un sustrato dentinario del diente de un mamífero con un Ejemplo de una composición para el cuidado bucal de la invención contra un Ejemplo comparativo, los sustratos se muestran sin tratar, después del tratamiento mediante cepillado, y después del tratamiento por un primer reto con ácido.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se debe entender que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican modalidades de la invención, tienen solamente el propósito de ilustración y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Las siguientes definiciones y directrices no limitantes deben considerarse al revisar la descripción de esta invención que se expone en la presente. Los encabezamientos (tal como "Antecedentes de la invención" y "Sumario,") y los sub-encabezamientos (tal como "composiciones") usados en la presente descripción, se usan solamente para una organización general de los tópicos dentro de la descripción de la invención, y no pretenden limitar la descripción de la invención o cualquier aspecto de la misma. Particularmente, la materia descrita en

los "Antecedentes de la invención" puede incluir aspectos de tecnología dentro del alcance de la invención, y puede no constituir una narración de la técnica anterior. La materia descrita en el "Sumario" no es una descripción exhaustiva o completa de todo el alcance de la invención o cualquiera de las modalidades de esta. La clasificación o discusión de un material dentro de una sección de esta descripción que tiene una utilidad particular (por ejemplo, como un ingrediente "activo" o un "portador") se hace por conveniencia y no debe hacerse ninguna inferencia en cuanto a que el material debe funcionar necesariamente o solamente de acuerdo con su clasificación en la presente cuando se usa en cualquier composición dada.

La cita de referencias en la presente descripción no constituye una admisión que aquellas referencias son materia anterior o tienen cualquier relevancia a la patentabilidad de la invención descrita en la presente. Cualquier discusión del contenido de las referencias citadas en los Antecedentes de la invención pretende proporcionar solamente un resumen general de las afirmaciones hechas por los autores de las referencias, y no constituye una admisión de la exactitud del contenido de tales referencias. Todas y cada una de las referencias citadas en la presente descripción se incorporan por este medio como referencia en su totalidad.

La descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican modalidades de la invención, tienen solamente el propósito de ilustración y no pretenden limitar el alcance de la invención. Además, la mención de múltiples modalidades que tienen características declaradas no pretende excluir otras modalidades con características adicionales, u otras modalidades que incorporan diferentes combinaciones de las características declaradas. Los ejemplos específicos se proporcionan para propósitos ilustrativos de cómo preparar y usar las composiciones y métodos de esta invención y, a menos que se declare explícitamente de cualquier otra forma, no pretenden ser una representación de cómo las modalidades dadas de esta invención han sido o no realizadas o probadas.

Como se usa en la presente, las palabras "preferida" y "preferentemente" se refieren a las modalidades de la invención que proporcionan ciertos beneficios, bajo ciertas circunstancias. Sin embargo, pueden preferirse además otras modalidades, en las mismas u otras circunstancias. Además, la mención de una o más modalidades preferidas no implica que otras modalidades no sean útiles, y no se pretende excluir otras modalidades del alcance de la invención.

Adicionalmente, las composiciones y los métodos pueden comprender, consistir esencialmente de, o consistir de los elementos descritos en ellos.

Como se usa en la presente, la palabra "incluye," y sus variantes, no pretende ser limitante, de manera que la mención de asuntos en una lista no es la exclusión de otros asuntos similares que pueden ser además útiles en los materiales, composiciones, dispositivos, y métodos de esta invención.

Como se usa en la presente, el término "aproximadamente", cuando se aplica al valor por un parámetro de una composición o método de esta invención, indica que el cálculo o la medición del valor permiten alguna ligera imprecisión sin tener un efecto sustancial en los atributos químicos o físicos de la composición o método. Si, por alguna razón, la imprecisión proporcionada por "aproximadamente" no es de cualquier otra forma en la materia entendida con este significado ordinario, entonces "aproximadamente" como se usa en la presente indica una posible variación de hasta 5% del valor.

Como se refiere en la presente descripción, todos los porcentajes de la composición son en peso de la composición total, a menos que se especifique de cualquier otra forma.

La invención descrita en la presente incluye una composición para el cuidado bucal que contiene al menos (a) un aminoácido y (b) una partícula de óxido metálico. La partícula de óxido metálico puede tener un tamaño de partícula promedio no mayor que un túbulo dentinario, o alternatively puede tener un tamaño medio de partícula de 5 micras o menos.

En algunas modalidades, la composición para el cuidado bucal comprende al menos un aminoácido capaz de acomplejar el óxido metálico. El al menos un aminoácido se puede seleccionar de arginina, L-arginina, cisteína, leucina, isoleucina, lisina, L-lisina, alanina, asparagina, aspartato, fenilalanina, glutamato, ácido glutámico, treonina, glutamina, triptófano, glicina, valina, pralina, serina, tirosina, e histidina, y mezclas de estos.

Típicamente, el al menos un aminoácido se selecciona de L-arginina, cisteína, isoleucina, L-lisina, ácido glutámico, serina, y mezclas de estos.

Más típicamente, el al menos un aminoácido comprende L-arginina.

El al menos un aminoácido está presente en una cantidad suficiente efectivamente para acomplejar el óxido metálico, y típicamente puede estar presente en una cantidad de hasta 5% en peso, más opcionalmente de 0.5 a 5% en peso, aún más opcionalmente de 2.5 a 4.5% en peso, basado en el peso total de la composición para el cuidado bucal.

Partículas de óxido metálico

Las partículas de óxido metálico pueden estar presentes en una cantidad de hasta 5% en peso, preferentemente de hasta un 2% en peso, más preferentemente de 0.5 a 2% en peso, aún más preferentemente de 1 a 2% en peso, estando el peso basado en el peso total de la composición para el cuidado bucal.

El óxido metálico puede comprender uno o más óxidos metálicos seleccionados de óxido de cinc, óxido estánico, óxido de titanio, óxido de calcio, óxido de cobre y óxido de hierro. Se pueden usar mezclas de tales óxidos metálicos. Sin embargo, el óxido de cinc es el más preferido. El óxido de cinc se conoce en la industria para actuar como un agente antiplaca y anticálculo cuando se usa en las composiciones para el cuidado bucal. En consecuencia, cuando el óxido de cinc se usa en las composiciones para el cuidado bucal de las modalidades preferidas de la presente invención, el óxido de cinc puede exhibir una función dual, concretamente la oclusión de los túbulos dentinarios y proporcionar un efecto antiplaca/anticálculo.

En algunas modalidades, la fuente de partículas de óxido metálico se selecciona de un polvo, una solución o suspensión de nanopartículas, una cápsula y una perla.

Por lo tanto, las modalidades de la invención incluyen óxido metálico, preferentemente óxido de cinc, partículas de un tamaño de partícula particular, el tamaño de partícula se selecciona para alcanzar la oclusión de las partículas de dentina.

Tamaño de partícula y distribución

En esta descripción, la distribución del tamaño de partícula se midió usando un analizador del tamaño de partícula Malvern, modelo Mastersizer 2000 (o modelo comparable) (Malvern Instruments, Inc., Southborough, Mass.), en donde un rayo láser de gas helio-neón se proyecta a través de una celda transparente que contiene sílice, tal como, por ejemplo, partículas de hidrogel de sílice suspendidas en una solución acuosa. Los rayos de luz que alcanzan las partículas se dispersan a través de los ángulos que son inversamente proporcionales al tamaño de partícula. El arreglo del fotodetector mide la cantidad de luz en varios ángulos predeterminados. Las señales eléctricas proporcionales a la medición de los valores del flujo de luz medidos se procesan después por un sistema de microcomputadora, contra un patrón de dispersión predicho a partir de las partículas teóricas como se define por los índices de refracción de la muestra y el

dispersante acuoso para determinar la distribución del tamaño de partícula del óxido metálico. Se entenderá que otros métodos para medir el tamaño de partícula se conocen en la industria, y se basan en la descripción que se expone en la presente descripción, el técnico con experiencia entenderá cómo calcular el tamaño medio de partícula, el tamaño de partícula promedio, y/o la distribución del tamaño de partícula de las partículas de óxido metálico de la presente invención.

En un aspecto, las partículas de óxido metálico adecuadas tales como las partículas de óxido de cinc para las composiciones para el cuidado bucal de la invención tienen, por ejemplo, una distribución del tamaño de partícula de 3 a 4 micras, o alternativamente, una distribución del tamaño de partícula de 5 a 7 micras, alternativamente, una distribución del tamaño de partícula de 3 a 5 micras, alternativamente, una distribución del tamaño de partícula de 2 a 5 micras, o alternativamente, una distribución del tamaño de partícula de 2 a 4 micras.

Las composiciones orales dentro del alcance de la invención incluyen partículas de óxido metálico tal como óxido de cinc con un tamaño medio de partícula que no es mayor que el diámetro promedio de un túbulo dentinario mamífero, de manera que una o más partículas es/son capaz/capaces de alojarse dentro del túbulo, afectando así una reducción o eliminación de la sensibilidad dental percibida. Las partículas adecuadas pueden tener, por ejemplo, un tamaño medio de partícula de 8 micras o menos, alternativamente, un tamaño medio de partícula de 3 a 4 micras, alternativamente, un tamaño medio de partícula de 5 a 7 micras, alternativamente, un tamaño medio de partícula de 3 a 5 micras, alternativamente, un tamaño medio de partícula de 2 a 5 micras, o alternativamente, un tamaño medio de partícula de 2 a 4 micras.

En un aspecto de la invención, las partículas de óxido metálico tal como óxido de cinc tienen un tamaño de partícula que es un tamaño medio de partícula. En otro aspecto, el tamaño de partícula es un tamaño de partícula promedio (medio). En una modalidad, la partícula promedio comprende al menos 5%, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, o al menos 40% del total partículas de óxido metálico en una composición para el cuidado bucal de la invención.

En un aspecto de la invención, las partículas de óxido metálico tal como óxido de cinc tienen un tamaño de partícula caracterizado por los parámetros de un tamaño medio de partícula de aproximadamente 2 μm a aproximadamente 4 μm , un d10 de aproximadamente 0.5 μm a aproximadamente 2 μm , y un d90 de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 10 μm . Como se usa en la presente,

d10 se refiere a las partículas que tienen un diámetro que es 10% del umbral de la población muestreada (es decir, 10% de la población es igual a o menor que el valor de d10), y d90 se refiere a las partículas que tienen un diámetro que es 90% del umbral de la población muestreada (es decir, 90% de la población es igual a o menor que el valor de d90). En otro aspecto, un óxido metálico tal como óxido de cinc tiene un tamaño de partícula caracterizado por un tamaño medio de partícula de aproximadamente 3 μm a aproximadamente 5 μm , a d10 de aproximadamente 1.5 μm a aproximadamente 3 μm , y un d90 de aproximadamente 6 μm a aproximadamente 11 μm .

La partícula de óxido metálico puede prepararse por cualquier medio conocido o a desarrollarse en la industria, y puede ser de superficie modificada, si se desea, para aumentar la capacidad de la partícula para adherirse a una superficie del diente.

Partículas abrasivas

Las composiciones orales pueden comprender también, adicionalmente a las partículas de óxido metálico oclusoras del túbulo dentinario, una o más partículas abrasivas. Cualquiera de las partículas abrasivas pueden usarse y se pueden seleccionar de bicarbonato de sodio, fosfato de calcio (por ejemplo, fosfato dicálcico dihidratado), sulfato de calcio, carbonato de calcio precipitado, sílice (por ejemplo, sílice hidratada), óxido de hierro, óxido de aluminio, perlita, partículas plásticas, por ejemplo, polietileno, y combinaciones de estos. Particularmente, el abrasivo se puede seleccionar de un fosfato de calcio (por ejemplo, fosfato dicálcico dihidratado), sulfato de calcio, carbonato de calcio precipitado, sílice (por ejemplo, sílice hidratada), pirofosfato de calcio y combinaciones. Se puede usar cualquier tipo de sílice, tal como sílices o geles de sílice precipitada.

En una modalidad, la composición para el cuidado bucal comprende una sílice que tiene un tamaño de partícula y una cantidad y distribución en la composición para el cuidado bucal de manera que la sílice tiene una función dual, y funciona no solamente como una partícula para la oclusión del túbulo dentinario sino también como una partícula abrasiva. Una partícula con función dual de este tipo puede ser proporcionada por una sílice comercialmente disponible tal como INEOS AC43, disponible en el mercado por Ineos Silicas, Warrington, Reino Unido, como se describe en otra parte en la presente descripción. En una modalidad, tal sílice tiene un tamaño medio de partícula de 3 μm a 5 μm , como se describe en detalle en otra parte en la presente descripción.

De acuerdo con la presente invención pueden usarse varios abrasivos. Una clase de abrasivos comprende partículas de sílice como se expone en detalle en la presente descripción. Otras clases de abrasivos son las sílices en polvo, particularmente, los xerogeles de sílice como se define en US-B-3,538,230. Además, como se expone en US-B-4358437, las formas en polvo del carbonato de calcio en una forma de abrasivo es otra clase de abrasivos.

Las composiciones de la presente invención pueden comprender además un abrasivo opcional útil, por ejemplo, como un agente de pulido. Cualquier abrasivo oralmente aceptable puede usarse, pero el tipo, finura, (tamaño de partícula) y cantidad de abrasivo debe seleccionarse de manera que el esmalte del diente no se desgaste excesivamente con el uso normal de la composición. Los abrasivos opcionales adecuados incluyen sílice, por ejemplo, en forma de sílice precipitada o mezclada con alúmina, fosfatos insolubles, carbonato de calcio, y mezclas de estos. Entre los fosfatos insolubles útiles como abrasivos están los ortofosfatos, polimetafosfatos y pirofosfatos. Los ejemplos ilustrativos son ortofosfato dicálcico dihidrato, pirofosfato de calcio, pirofosfato de calcio, fosfato tricálcico, polimetafosfato de calcio y polimetafosfato de sodio insoluble.

Polímeros y materiales adherentes

Las composiciones orales de la invención pueden incluir además un material adherente polimérico. El polímero puede ayudar en la retención de las partículas de óxido metálico dentro de los túbulos dentinarios bajo el flujo de saliva y durante la exposición a los alimentos y bebidas ácidas.

El material adherente polimérico puede ser cualquiera conocido o a desarrollarse en la industria que se adhiera a la superficie de un diente de un mamífero y/o a la biopelícula heterogénea que puede estar presente también en una superficie del diente. La adhesión puede ocurrir por cualquier medio, tal como interacción iónica, fuerzas de van der Waals, interacciones hidrofóbicas-hidrofílicas, etc. El material adherente puede ser, por ejemplo, cualquier homopolímero o copolímero (de aquí en adelante referido colectivamente como un "polímero") que se adhiere a la superficie de un diente. Tales polímeros pueden incluir polímeros de celulosa, por ejemplo, uno o más polímeros de hidroxialquil celulosa, tal como hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), hidroxietilpropil celulosa (HEPC), hidroxibutilmetil celulosa (HBMC), carboximetilcelulosa (CMC).

En una modalidad, el material adherente polimérico comprende una mezcla de materiales de celulosa, por ejemplo, una mezcla de dos materiales de hidroxialquil celulosa que tienen diferentes pesos moleculares. La mezcla

comprende, típicamente, una mezcla de dos materiales de hidroxipropil metil celulosa de diferente peso molecular. En una modalidad particularmente preferida, los dos materiales de hidroxipropil metil celulosa comprenden una mezcla de materiales HPMC disponibles comercialmente por Dow Chemical Company bajo la designación comercial Methocel E5 y Methocel E50.

Modificar el sistema polimérico puede aumentar la resistencia de la matriz de la película para soportar una alta carga de sólidos, especialmente óxido de cinc. Mediante el rebalanceo del sistema polimérico, los presentes inventores descubrieron un método en el cual pueden cargarse en la película más activos de lo que se hacía previamente. Esto crea una película con una concentración superior del compuesto cinc que puede suministrarse, y además reduce la cantidad de película necesaria para suministrar estas cantidades superiores. La fórmula de la película que contiene cinc con una carga superior mejorada proporciona una deposición superior sobre las superficies para una eficacia superior. Además, la mejora de la formulación de la película para soportar una carga superior del compuesto de cinc puede reducir la cantidad de película total necesaria en un producto, mientras que al mismo tiempo, proporciona la misma eficacia que con una carga inferior de la película.

Los polímeros pueden incluir alternativamente o adicionalmente polímeros de óxido de poli(etileno) (tal como poliOX de Dow Chemical), PVP lineal y PVP reticulado, copolímeros de PEG/PPG (tal como BASF Pluracare L1220), copolímeros en bloque de óxido de etileno (EO) - óxido de propileno (PO) (tal como los polímeros vendidos bajo la marca registrada Pluronic disponible por BASF Corporation), goma de éster, goma laca, adhesivos de silicona sensibles a la presión (tal como BioPSA de Dow-Corning), metacrilatos, o mezclas de estos. En una modalidad, un copolímero comprende (PVM/MA). En una modalidad, un copolímero comprende poli (metilviniléter/anhídrido maleico). En otra modalidad, un copolímero comprende poli (metilviniléter/ácido maleico). En otra modalidad, un copolímero comprende semiésteres de poli (metilviniléter/ácido maleico). En otra modalidad, un copolímero comprende sales de poli (metilviniléter/ácido maleico) mezcladas.

Se pueden usar polímeros de cualquier peso molecular, que incluyen, por ejemplo, pesos moleculares de 50,000 a 500,000, 500,000 a 2,500,000 o 2,500,000 a 10,000,000 (calculado por el promedio en número o promedio ponderado).

En una modalidad, un copolímero de metil vinil éter y anhídrido maleico puede usarse en una relación monomérica de 1:4 a 4:1. Otros polímeros que pueden usarse como materiales adherentes incluyen los mencionados en US-A1-2006/0024246, cuyo contenido se incorpora en la presente como referencia.

En la presente invención se pueden usar polímeros disponibles comercialmente. Se debe entender que con el paso del tiempo, la composición, peso y/o tamaño exacto de los polímeros disponibles comercialmente puede cambiar. Basado en la descripción que se expone en la presente, el técnico con experiencia entenderá cómo determinar si tales polímeros son útiles en la invención.

Composiciones

En un aspecto de la invención, las composiciones para el cuidado bucal que contienen partículas de óxido metálico, que pueden contener opcionalmente partículas de sílice, pueden insensibilizar un diente. En otro aspecto, tales composiciones de la invención proporcionan una desensibilización del diente que es superior a los dentífricos desensibilizantes convencionales. A modo de ejemplo no limitante, un dentífrico que contiene partículas de óxido metálico de la invención proporciona la desensibilización de los dientes al proporcionar una desensibilización mayor que un dentífrico convencional o un dentífrico desensibilizante convencional, proporcionando la desensibilización más rápidamente que un dentífrico convencional o un dentífrico desensibilizante convencional, o por una combinación de mayor desensibilización y desensibilización más rápida, entre otros efectos. En una modalidad, una composición que contiene partículas de óxido metálico de la invención proporciona desensibilización y/o desensibilización superior en ausencia de cualquier otro agente desensibilizante. En otra modalidad, una composición que contiene partículas de óxido metálico de la invención proporciona desensibilización y/o desensibilización superior, y puede contener uno o más agentes desensibilizantes adicionales, tales como partículas de sílice, como se describe en detalle en otra parte en la presente descripción.

La invención abarca además los métodos para usar y/o la aplicación de una composición desensibilizante que contiene partículas de óxido metálico, la cual puede contener opcionalmente partículas de sílice. En una modalidad, tal composición que contiene partículas de óxido metálico se puede aplicar al diente a través de técnicas de cepillado convencional (por ejemplo, uso de un cepillo de dientes). En otra modalidad, tal composición que contiene partículas de óxido

metálico se puede aplicar al diente a través de un método distinto a las técnicas de cepillado convencional. Otros métodos de aplicación incluyen la aplicación manual (por ejemplo, aplicar una composición a un diente usando uno o más dedos, frotar sobre la superficie del diente, frotar en un movimiento circular, etc. . . .), o aplicación usando cualquier aparato o aplicador dental. Se entenderá que, basado en la descripción que se expone en la presente, cualquier método de untar una composición en un diente, opcionalmente usando grados variables de presión física, es abarcado por la invención.

La desensibilización de un diente de acuerdo con la invención puede medirse por cualquier técnica que se expone en la presente, o cualquier técnica conocida por el técnico con experiencia.

La aplicación de la composición a la superficie del diente resulta en la introducción de la composición en uno o más túbulos dentinarios. La composición se aplica a los dientes mediante cualquier método que se expone en la presente o conocido en la industria.

En algunas modalidades, la composición para el cuidado bucal puede incluir cualquier otro material terapéutico, cosmético, y/o estético que se desee. Los ejemplos incluyen agentes desensibilizantes sin sílice (por ejemplo, una sal de nitrato, un éster de arginina, una sal de bicarbonato, nitrato de potasio, un complejo arginina-bicarbonato-fitato, citrato potásico, y arginina, entre otros), un agente blanqueador químico (tal como un compuesto que libera peróxido), un agente blanqueador opaco (tal como hidroxiapatita) y un agente anticálcico. Otras opciones para la inclusión en la composición para el cuidado bucal de la invención incluyen triclosán; agentes de ion estánico; clorhexidina; alexidina; hexetidina; sanguinarina; cloruro de benzalconio; salicilanilida; bromuro de domifén; cloruro de cetilpiridinio (CPC); cloruro de tetradecilpiridinio (TPC); cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC); octenidina; delmopinol; octapinol; nisina; agentes de ion cinc; agentes de ion cobre; aceites esenciales; furanonas; bacteriocinas, etil lauroil arginato, extractos de magnolia, un fuente de ion metálico, bicarbonato de arginina, honokiol, magonol, ácido ursólico, ácido úrico, morina, extracto de espino cerval de mar, una enzima, un extracto de camelia, un flavonoide, un flavano, difenil éter halogenado, creatina, y propóleos.

La composición para el cuidado bucal puede ser en particular una composición dentífrica que puede ser una pasta dental o un gel.

La composición de acuerdo con la presente invención puede comprender un agente antimicrobiano que se puede seleccionar de difenil éter halogenado

(triclosán), extractos de hierbas o aceites esenciales (por ejemplo, extracto de romero, timol, mentol, eucalipto, salicilato de metilo), antisépticos de bisguanida (por ejemplo, clorhexidina, alexidina, u octenidina), antisépticos fenólicos, hexetidina, yodo povidona, delmopinol, salifluor, sanguinarina, propóleos, agentes oxigenantes (por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peroxiborato, o peroxicarbonato de sodio tamponado), cloruro de cetilpiridinio, extracto de magnolia, magnolol, honokiol, butil magnolol, propil honokiol, y mezclas de estos. Los agentes anti-adherencia tal como Solrol pueden incluirse también, así como agentes dispersantes de la placa tal como enzimas (papaína, glucoamilasa, etc.).

La composición de acuerdo con la presente invención puede comprender además uno o más agentes adicionales típicamente seleccionados de un agente antiplaca, un agente blanqueador, agente antibacteriano, agente de limpieza, un agente saborizante, un agente edulcorante, agentes de adhesión, surfactantes, moduladores de espuma, abrasivos, agentes modificadores de pH, humectantes, agentes de sensación en boca, colorantes, abrasivo, agente de control del sarro (anticálcico), fuente de ion fluoruro, agente estimulante de la saliva, nutriente y combinaciones de estos. Varios componentes que pueden añadirse a la composición incluyen, por ejemplo, un agente edulcorante tal como sacarina, o sacarina sódica, alcoholes tal como etanol, fuentes de ion fluoruro tal como fluoruro de sodio, así como glicerina, sorbitol, propilenglicol, polietilenglicoles, polímeros de Poloxomer tal como POLOXOMER 407, PLURONIC F108, (disponibles de BASF Corporation), alquil poliglicósido (APG), polisorbato, PEG40, aceite de ricino, mentol, y similares.

Los saborizantes entre aquellos útiles en la presente incluyen cualquier material o mezcla de materiales operables para mejorar el sabor de la composición. Puede usarse cualquier saborizante natural o sintético oralmente aceptable, tal como aceites saborizantes, aldehídos saborizantes, ésteres, alcoholes, materiales similares, y combinaciones de estos. Los saborizantes incluyen vainillina, salvia, mejorana, aceite de perejil, esencia de menta romana, aceite de canela, aceite de gualteria (metilsalicilato), aceite de menta piperita, clavo aromático, aceite de laurel, aceite de anís, aceite de eucalipto, aceites cítricos, aceites de frutas y esencias que incluyen las derivadas de limón, naranja, lima, toronja, albaricoque, banana, uva, manzana, fresa, cereza, piña, etc., sabores derivados de frijol y fruto seco tales como café, cacao, cola, cacahuete, almendra, etc., saborizantes adsorbidos y encapsulados, y mezclas de estos. También dentro de los saborizantes en la presente están los ingredientes que

proporcionan fragancia y/o otro efecto sensorial en la boca, incluyendo efectos de enfriamiento o calentamiento. Tales ingredientes incluyen mentol, acetato de mentilo, lactato de mentilo, alcanfor, aceite de eucalipto, eucaliptol, anetol, eugenol, casia, oxanona, [alfa]-irisona, propenilo guaetol, timol, linalol, benzaldehído, cinamaldehído, N-etil-p-mentan-3-carboxamina, N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, 3-1-mentoxipropano-1, 2-diol, cinamaldehído glicerol acetal (CGA), metona glicerol acetal (MGA), y mezclas de estos. Uno o más saborizantes están presentes opcionalmente en una cantidad total de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 5%, opcionalmente en varias modalidades de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 2%, de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2.5%, y de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.5%.

Los agentes edulcorantes entre aquellos útiles en la presente incluyen dextrosa, polidextrosa, sacarosa, maltosa, dextrina, azúcar invertido seco, manosa, xilosa, ribosa, fructosa, levulosa, galactosa, jarabe de maíz, almidón parcialmente hidrolizado, hidrolizado de almidón hidrogenado, sorbitol, manitol, xilitol, maltitol, isomalta, aspartamo, neotame, sacarina y sales de estos, sucralosa, edulcorantes intensos basados en dipéptidos, ciclamatos, dihidrochalconas, y mezclas de estos.

Los agentes de sensación en boca incluyen materiales que imparten una textura deseable u otra sensación durante el uso de la composición.

Los colorantes entre aquellos útiles en la presente incluyen pigmentos, tintes, lacas y agentes que imparten un brillo particular o reflectividad tal como agentes nacarantes. En varias modalidades, los colorantes son operables para proporcionar un revestimiento blanco o de color brillante en una superficie dental, para actuar como un indicador de los lugares en una superficie dental que ha sido efectivamente contactada por la composición, y/o para modificar la apariencia, en particular el color y/o la opacidad, de la composición para mejorar el atractivo al consumidor. Cualquier colorante oralmente aceptable puede usarse, incluyendo los tintes y pigmentos FD&C y, talco, mica, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, silicato de magnesio, aluminosilicato de magnesio, sílice, dióxido de titanio, óxido de cinc, óxidos de hierro rojo, amarillo, marrón y negro, ferrocianuro de amonio férrico, violeta manganoso, ultramarino, mica titaniada, oxiclورو de bismuto, y mezclas de estos. Uno o más colorantes están presentes opcionalmente en una cantidad total de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 20%, por ejemplo aproximadamente 0.01% a aproximadamente 10% o aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5%.

Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprenden un agente de control del sarro (anticálculo). Los agentes de control del sarro entre aquellos útiles en la presente incluyen sales de cualquiera de estos agentes, por ejemplo, sus sales de metales alcalinos y sal amónica: fosfatos y polifosfatos (por ejemplo, pirofosfatos), ácido poliaminopropanosulfónico (AMPS), poliolefin sulfonatos, poliolefin fosfatos, difosfonatos tal como azacicloalcano-2,2-difosfonatos (por ejemplo, ácido azacicloheptano-2,2-difosfónico), ácido N-metil azaciclopentano-2,3-difosfónico, ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico (EHDP) y etano-1-amino-1,1-difosfonato, ácidos fosfonoalcano carboxílicos. Las sales de fosfato y polifosfato inorgánicas incluyen fosfatos de sodio monobásico, dibásico y tribásico, tripolifosfato de sodio, tetrapolifosfato, pirofosfatos mono-, di-, tri- y tetrasódicos, trimetafosfato de sodio, hexametafosfato de sodio y mezclas de estos.

Las composiciones de la presente invención comprenden opcionalmente una fuente de ion fluoruro y útil, por ejemplo, como un agente anti-caries. Cualquier fuente de ion fluoruro en partículas oralmente aceptable puede usarse, incluyendo fluoruros y monofluorofosfatos de potasio, sodio y amonio, fluoruro estánico, fluoruro de indio, fluoruros aminados tal como olaflur (N'-octadeciltrimetilendiamina-N,N,N'-tris(2-etanol)-dihidrofluoruro), y mezclas de estos. Una o más fuentes de ion fluoruro están presentes opcionalmente en una cantidad que proporciona una cantidad clínicamente eficaz de ion fluoruro soluble a la composición oral.

Las composiciones de la presente invención comprenden opcionalmente un agente estimulante de la saliva útil, por ejemplo, para mejorar la boca seca. Cualquier agente estimulante de la saliva oralmente aceptable puede usarse, incluyendo sin limitarse a, ácidos de alimentos tal como los ácidos cítrico, láctico, málico, succínico, ascórbico, adípico, fumárico y tartárico, y mezclas de estos. Uno o más agentes estimulantes de la saliva están presentes opcionalmente en la cantidad total efectiva estimulantes de la saliva.

Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprenden un nutriente. Los nutrientes adecuados incluyen vitaminas, minerales, aminoácidos, y mezclas de estos. Las vitaminas incluyen las Vitaminas C y D, tiamina, riboflavina, pantotenato cálcico, niacina, ácido fólico, nicotinamida, piridoxina, cianocobalamina, ácido para-aminobenzoico, bioflavonoides, y mezclas de estos. Los suplementos nutricionales incluyen aminoácidos (tal como L-triptófano, L-

lisina, metionina, treonina, levocarnitina y L-carnitina), lipotrópicos (tal como colina, inositol, betaína, y ácido linoleico), y mezclas de estos.

La composición dentífrica de acuerdo con la presente invención comprende un portador oralmente aceptable en un producto tal como una pasta dental o un gel. Como se usa en la presente, un portador "oralmente aceptable" se refiere a un material o combinación de materiales que son seguros para usar en las composiciones de la presente invención, acorde a una relación beneficio/riesgo razonable.

Preferentemente, los materiales y composiciones específicos que se usan en esta invención son, en consecuencia, farmacéuticamente o cosméticamente aceptables, clínicamente efectivos, y/o clínicamente eficaces. Como se usa en la presente, tal componente "farmacéuticamente aceptable" o "cosméticamente aceptable", "clínicamente efectivo", y/o "clínicamente eficaz" es uno que es adecuado para usar con humanos y/o animales y se proporciona en una cantidad adecuada (una cantidad clínicamente eficaz) para proporcionar los efectos terapéuticos, profilácticos, sensoriales, decorativos, o cosméticos beneficiosos deseados excesivos efectos adversos secundarios (tal como toxicidad, irritación, y reacción alérgica) acorde a una relación beneficio/riesgo razonable.

Las composiciones para el cuidado bucal descritas en la presente pueden formularse en cualquier forma de suministro que permita el contacto de las partículas de óxido metálico y el aminoácido, y cuando está presente el material adherente polimérico, a la superficie del diente. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse en un enjuague bucal, una pasta, un gel, una pastilla (soluble o masticable), un aerosol, una goma, y una película (completa o parcialmente soluble, o insoluble). La composición puede contener cualquier excipiente o portador convencional, aunque estos variarán dependiendo de la forma de dosificación o medio de dosificación seleccionado. Los excipientes o portadores pueden incluir, por ejemplo, humectantes, colorantes, saborizantes, glicerina, sorbitol, xilitol, y/o propilenglicol, agua u otros solventes, bases de goma, agentes espesantes, surfactantes, carragenina (musgo rico), goma xantano y carboximetilcelulosa de sodio, almidón, polivinil pirrolidona, hidroxietil propil celulosa, hidroxibutil metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, e hidroxietil celulosa y sílices amorfas.

Si se desea, pueden incluirse surfactantes. Los ejemplos de surfactantes adecuados incluyen sales solubles en agua de monosulfatos monoglicéridos de ácidos grasos superiores, tal como la sal sódica de monoglicérido monosulfatado

de ácidos grasos de aceite de nuez de coco hidrogenado; sulfatos de alquilo superiores tal como laurilsulfato sódico; sulfonatos de alquil arilo tal como sulfonato de dodecil benceno sódico; sulfoacetatos de alquilo superior, tal como lauril sulfoacetato de sodio; ésteres de ácido graso superior de sulfonato de 1,2-dihidroxiopropano; y las amidas acil alifáticas superiores sustancialmente saturadas de compuestos amino carboxílicos alifáticos inferiores, tal como aquellos con 12-16 carbonos en los radicales de ácido graso, alquilo o acilo; y similares. Los ejemplos de las últimas amidas mencionadas incluyen N-lauril sarcosina, y las sales de sodio, potasio y etanolamina de N-lauril, N-miristoil, o N-palmitoil sarcosina. Otros incluyen, por ejemplo, surfactantes de polioxietileno no aniónicos, tales como Poloxamer 407, Steareth 30, Polysorbate 20, y aceite de ricino; y surfactantes anfóteros, tales como cocamidopropil betaína (tegobaina), y lauril glucósido de cocamidopropil betaína; productos de condensación de óxido de etileno con varios compuestos que contienen hidrógeno que son reactivos con estos y tienen cadenas de hidrocarburo largas (por ejemplo, cadenas alifáticas de de 12 a 20 átomos de carbono), dichos productos de condensación (etoxámeros) contienen porciones hidrofílicas de polioxietileno, tales como productos de condensación de óxido de poli(etileno) con ácidos grasos, alcoholes grasos, amidas grasas y otras porciones grasas, y con óxido de propileno y óxidos de polipropileno.

En una modalidad, la composición oral incluye un sistema surfactante que es laurilsulfato sódico (SLS) y cocamidopropil betaína.

La composición para el cuidado bucal de la invención puede prepararse por cualquier medio conocido en la industria. Por ejemplo, los métodos de preparación de dentífricos son bien conocidos, por ejemplo, como se describe en las patentes de Estados Unidos US-B-3966863; US-B-3980767; US-B-4328205; y US-B-4358437, cuyos contenidos se incorporan en la presente como referencia. Generalmente, cualquier humectante (por ejemplo, glicerina, sorbitol, propilenglicol, y/o polietilenglicol) se dispersa en agua en un mezclador convencional bajo agitación. En esa dispersión se añaden los espesantes, tales como carboximetil celulosa (CMC), carragenina, o goma xantano; cualquier policarboxilato aniónico; cualquier sal, tal como agentes anticaries de fluoruro de sodio; y cualquier edulcorante.

La mezcla resultante se agita hasta que se forma una fase gel homogénea. En la fase gel se añaden cualquiera de los pigmentos utilizados, tal como TiO_2 , y

además cualquier ácido o base requerido para ajustar el pH de la composición. Estos ingredientes se mezclan hasta que se obtiene una fase homogénea.

La mezcla se transfiere después a un mezclador de alta velocidad/vacío, en donde los ingredientes surfactantes se añaden a la mezcla. Las partículas de óxido metálico y cualquier partícula de sílice utilizada se añaden posteriormente. Cualquiera de los agentes insolubles en agua, tal como triclosán, se solubilizan en los aceites saborizantes para incluirlos en el dentífrico, y esa solución se añade junto con los surfactantes a la mezcla, la que se mezcla después a alta velocidad en el intervalo de 5 a 30 minutos, bajo un vacío de 20 a 50 mm de Hg. El producto resultante es un producto gel o pasta homogéneo, semisólido, extrudible.

Métodos de uso

La composición para el cuidado bucal, por ejemplo, dentífrico, de acuerdo con la presente invención puede administrarse a o aplicarse a un humano u otro sujeto animal. La composición es adecuada para la administración o aplicación a la cavidad bucal de un sujeto humano o animal.

La invención además incluye dentro de su alcance varios métodos relacionados. Por ejemplo, la invención incluye dentro de su alcance los métodos para reducir y los métodos para ocluir un túbulo dentinario de un diente de un mamífero, los métodos para proteger la dentina de la degradación mediada por ácido, y los métodos para reducir la sensibilidad dental.

Cada uno de estos métodos incluye las etapas de aplicar cualquiera de las composiciones descritas anteriormente a la superficie de los dientes. La aplicación puede realizarse por cualquier método, en la medida que el material adherente y las partículas se pongan en contacto con la superficie del diente. La aplicación puede realizarse mediante cepillado, hilo dental, profilaxis, irrigación, limpieza, enjuague (lavado de la cavidad bucal), aplicación en molde y espuma/gel, masticación, atomización, pintura, etc., o se aplica mediante una película o tira.

La sensibilidad dental puede reducirse de acuerdo con un método de la invención aplicando una composición de la invención a una superficie del diente. Una composición puede aplicarse usando un método tradicional, como se describe en detalle en otra parte en la presente descripción, o por cualquier aparato o aplicador, se asocie o no típicamente con el uso dental. En una modalidad, se usa uno o más dedos humanos para aplicar una composición reductora de la sensibilidad dental a uno o más dientes. Se puede usar un dedo para untar la composición sobre la superficie de un diente, o de cualquier otra forma aplicar la composición a la superficie de un diente.

Alternativamente, la invención incluye métodos para aumentar o mantener la salud sistémica de un mamífero aplicando un compuesto a una superficie oral (tejidos duros y blandos de la cavidad bucal). La composición para usar en este método puede ser cualquiera de las descritas anteriormente, siempre que contenga al menos uno de triclosán; monofosfato de triclosán; clorhexidina; alexidina; hexetidina; sanguinarina; cloruro de benzalconio; salicilanilida; bromuro de domifén; cloruro de cetilpiridinio (CPC); cloruro de tetradecilpiridinio (TPC); cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC); octenidina; delmopinol; octapinol; nisina; agente de ion cinc; agente de ion cobre; aceites esenciales; furanonas; bacteriocinas, etil lauroil arginato, extractos de magnolia, una fuente de ion metálico, bicarbonato de arginina, honokiol, magonol, ácido ursólico, ácido úrico, morina, extracto de espinos cervales de mar, un peróxido, una enzima, un extracto de camelia, un flavonoide, un flavano, difenil éter halogenado, creatina, y propóleos. La aplicación puede ser al menos una vez al día, aunque puede preferirse hasta cinco veces al día, y puede realizarse durante una duración de tiempo, por ejemplo, una semana, hasta un año, hasta tres años o por un tiempo de vida.

Varias modalidades se describirán ahora con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Se preparó una composición dentífrica con la fórmula de la Tabla 1. Las composiciones usadas en los Ejemplos y los Ejemplo comparativos tenían cantidades variables de óxido de cinc (variando de 0 a 2 % en peso) y de aminoácido (variando de 0 a 5 % en peso). Por ejemplo 1, la composición dentífrica comprendió 1 % en peso de óxido de cinc en polvo, el ZnO se encapsula, a una carga de 50% en peso, en una película polimérica, particularmente en una película polimérica que comprende una combinación de dos materiales HPMC de diferente peso molecular, que comprende Methocel E5 y Methocel E50. La película de óxido de cinc/polímero combinada comprendió 1% en peso de ZnO y 1 % en peso de película polimérica, cada peso se basa en el peso total de la composición. Por ejemplo 1, la composición dentífrica comprendía además 4.3 % en peso de L-arginina.

Tabla 1: Composición dentífrica

Ingrediente	% p/p
Sorbitol	csp
Agua	11.944
Sílice –Zeodent 105	10.000
Sílice – Zeodent 114	10.000
Polietilenglicol 600	3.000
Sílice – Zeodent 165	2.750
Fuente de óxido de cinc (ZnO en la película polimérica)	0-2
Laurilsulfato de sodio	1.500
Cocamidopropil betaina	1.250
Sabor	1.150
Dióxido de titanio	0.750
Sodio CMC – Tipo 7MF	0.650
Aminoácido (L-arginina)	0-5
Sacarina sódica	0.270
Fluoruro de sodio	0.243

Para medir el suministro de cinc a la hidroxiapatita, el dentífrico se diluyó 1 parte en peso del dentífrico en 2 partes en peso de agua y se agitó para dispersar el dentífrico. Después un disco de hidroxiapatita recubierto de saliva se añadió a esta mezcla. El disco se trató con la mezcla por 10 minutos y después se enjuagó tres veces con cinco ml de agua. El disco se digirió después con ácido nítrico y se midió el cinc total por espectroscopia de absorción atómica.

Los datos de captación de cinc de la fórmula del dentífrico del Ejemplo 1 que contiene L-arginina y óxido de cinc suministrado a partir de una película polimérica cuando se usa como una mezcla se proporcionan en la Tabla 2.

A partir del Ejemplo 1 se puede observar que la captación de cinc fue significativa.

Tabla 2: Captación de cinc en la hidroxiapatita a partir de una mezcla dentífrica.

Molécula quelante	Captación de cinc (ug/disco)
Ejemplo comparativo 1 - Ninguno	14.1 ± 1.1
Ejemplo 1 - L-arginina	103.5 ± 10.6

Ejemplo comparativo 1

Para el Ejemplo comparativo 1, se preparó la composición dentífrica con la fórmula de la Tabla 1 que comprendía (como en el Ejemplo 1) 1 % en peso de ZnO encapsulado en una película polimérica, pero se modificó en comparación con el Ejemplo 1 en que no estaba presente la molécula quelante, tal como un L-arginina.

El resultado se muestra además en la tabla 2. A partir del Ejemplo 1 se puede observar que la captación de cinc fue significativamente inferior, cercana al orden de magnitud inferior, que para el Ejemplo 1.

Una comparación del Ejemplo 1 y el Ejemplo comparativo 1 muestra que el agente quelante mejora el suministro del óxido de cinc a la superficie de la dentina, particularmente cuando se empleó en conjunto con un película polimérica.

Ejemplos 2 a 7 y Ejemplo comparativo 2

El Ejemplo 1 se repitió excepto que para el Ejemplo 2 se usó una cantidad diferente de L-arginina y para los Ejemplos 3 a 7 se usaron cantidades diferentes de aminoácidos diferentes. Adicionalmente, para los Ejemplos 2 a 7 todas las fórmulas contenían 1% de ZnO como un polvo, y no estaba presente ninguna película polimérica como para el Ejemplo 1. Los Ejemplos 2 a 7 emplearon una proporción molar1.4:1 del aminoácido respectivo al polvo de ZnO. Para el Ejemplo comparativo 2, nuevamente no estaba presente ningún aminoácido y el ZnO estaba presente como un polvo.

Los resultados de la prueba de captación de cinc como se describió anteriormente con respecto al Ejemplo 1 se resumen en la Tabla 3. Los datos de captación de cinc a partir de las fórmulas dentífricas de los Ejemplos 2 a 7 conteniendo óxido de cinc en polvo y una variedad de aminoácidos se muestran en la Tabla 3, ya que es el resultado del Ejemplo comparativo 2.

Tabla 3: Captación de cinc sobre la hidroxiapatita a partir de una mezcla dentífrica. Molécula quelante	Captación de cinc (ug/disco)
Ejemplo comparativo 2 - Ninguno	5.9 ± 0.4
Ejemplo 2 - L-arginina	99.0 ± 7.0
Ejemplo 3 - L-lisina	121.5 ± 7.8
Ejemplo 4 - Serina	170.1 ± 8.0
Ejemplo 5 - Cisteína	188.8 ± 24.4
Ejemplo 6 - Isoleucina	94.7 ± 2.0
Ejemplo 7 - Ácido glutámico	95.3 ± 7.3

Una comparación de los Ejemplos 1 y 2 en las Tablas 2 y 3 confirma que la captación de cinc aumenta significativamente por la adición de L-arginina al dentífrico y el efecto se observó si el óxido de cinc se añade al dentífrico encapsulado en una película polimérica (Ejemplo 1) o como un polvo (Ejemplo 2). La Tabla 3 resalta que la captación de cinc puede aumentarse por una variedad de aminoácidos.

Los resultados de estos Ejemplos y los Ejemplo comparativos demuestran que los aminoácidos pueden mejorar el suministro de óxido de cinc insoluble a una superficie similar a la encontrada en la cavidad bucal. El suministro aumentado de óxido de cinc debe mejorar los beneficios antibacterinos asociados con un aumento de cinc.

Estos Ejemplos evidencian un número de aminoácidos que parecen ser capaces de suministrar cinc a las superficies en la cavidad bucal. Además se podrían usar aminoácidos adicionales tales como leucina, lisina, alanina, asparagina, aspartato, fenilalanina, glutamato, treonina, glutamina, triptófano, glicina, valina, pralina, tirosina, e histidina. El suministro de otras partículas de óxido metálico, tales como óxido de cobre o estánico, a las superficies en la cavidad bucal pueden mejorarse además por la combinación con aminoácidos.

Ejemplo 3

El Ejemplo 3 se realizó para evaluar la eficacia de la oclusión de una fórmula dentífrica que incluye un aminoácido como un quelante para el óxido de cinc.

Por ejemplo 3, una composición dentífrica que tiene la fórmula de la Tabla 1 se preparó la que comprendía 1% en peso óxido de cinc en polvo (como el Ejemplo 2) y 3% en peso de aminoácidos, que comprendía L-arginina.

Para evaluar la eficacia de la oclusión de las fórmulas dentífricas, se prepararon discos de dentina a partir de molares humanos. Los molares se porcionaron, se metieron en arena, y se pulieron. Finalmente, los discos se grabaron con 6% en peso de ácido cítrico y se sonicaron para abrir los túbulos en la superficie de la dentina. Cada disco se cepilló por 1 minuto y 30 segundos con un cepillo de dientes mecánico y una mezcla de agua a dentífrico en peso de 1:2. Después del cepillado, el disco se enjuagó por 15 segundos con agua y después se almacenó en una solución de tampón fosfato por 15 minutos. Este ciclo de tratamiento se repitió 7 veces por disco. Después del séptimo tratamiento, los discos se examinaron usando un microscopio confocal para representar el grado de cobertura de la superficie por el producto dentífrico. Los discos se expusieron después a retos con ácido de 1 min (usando una bebida de cola carbonatada comercial) y se examinaron después de cada tratamiento para evaluar la cantidad de producto restante en los túbulos dentinarios. Los resultados de este estudio se muestran en la Figura 1.

Para el Ejemplo 3 puede observarse que después de 7 ciclos de cepillado hubo buena oclusión de los túbulos dentinarios. Después de 12 ciclos posteriores de reto con ácido usando cola, hubo aún buena oclusión de los túbulos dentinarios.

Ejemplo comparativo 3

Para el Ejemplo comparativo 3, se preparó la composición dentífrica que tiene la fórmula del Ejemplo 3 (es decir, 1% en peso ZnO en polvo) pero se omitió la L-arginina. Este dentífrico se sometió a la misma eficacia de oclusión que se probó en el Ejemplo 3, y el resultado se muestra además en la Figura 1. Para el Ejemplo comparativo 3 puede observarse que después de 7 ciclos de cepillado hubo pobre oclusión de los túbulos dentinarios. Después de 12 ciclos posteriores de reto con ácido usando cola, hubo una oclusión peor aún de los túbulos dentinarios.

Una comparación del Ejemplo 3 y el Ejemplo comparativo 3 muestra que las partículas de óxido metálico, particularmente las partículas de óxido de cinc, proporcionan buena oclusión de la dentina cuando se emplean en conjunto con un aminoácido tal como L-arginina como un quelante.

Sin estar atados a ninguna teoría, se cree que el aminoácido probablemente mejora la adhesión de ZnO dentro de los túbulos dentinarios, y a otras superficies en la cavidad bucal, formando un puente entre el óxido de cinc y la dentina. Se sospecha que el grupo carboxilato cargado negativamente en el aminoácido se une

al óxido de cinc (debido a la existencia de un potencial zeta positivo a pH <9 para el óxido de cinc, como se describe en un artículo titulado "The effect of pH on the corrosion inhibition of zinc pigments by phenol derivatives", de B. Muller y W. Klager, Corrosion Science, **38** (1996), páginas 1869-1875), con el grupo cargado positivamente unido correspondientemente a la superficie de la dentina. Todos los aminoácidos son anfóteros a pH fisiológico, y por lo tanto se cree que el aminoácido puede ser capaz de unir una partícula cargada a las superficies cargadas en la cavidad bucal. La carga y funcionalidad del grupo R del aminoácido varía entre los aminoácidos; sin embargo de los estudios actuales por los inventores, la carga/funcionalidad en el grupo R parece no tener un impacto significativo en la captación de cinc a las superficies de hidroxiapatita, como se evidencia por los resultados de la Tabla 3.

Como se muestra en la Figura 1, los presentes inventores encontraron que el suministro aumentado de óxido de cinc a la dentina por la L-arginina proporciona oclusión de los túbulos dentinarios que es más resistente al ataque ácido que el óxido de cinc solo. Esto es un beneficio potencial adicional proporcionado por el sistema óxido de cinc/aminoácido ya que la oclusión de los túbulos dentinarios se asocia con el alivio de la hipersensibilidad.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para el cuidado bucal que comprende:
un vehículo oralmente aceptable;
una fuente de partículas de óxido metálico, en donde dichas partículas de óxido metálico tienen un tamaño medio de partícula de 1 a 7 micras; y
uno o más aminoácidos.
2. La composición para el cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde el óxido metálico comprende al menos un óxido metálico seleccionado de óxido de cinc, óxido estánico, óxido de titanio, óxido de calcio, óxido de cobre y óxido de hierro o una mezcla de estos.
3. La composición para el cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 2 en donde el óxido metálico comprende óxido de cinc.
4. La composición para el cuidado bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde las partículas de óxido metálico tienen una distribución del tamaño de partícula de 3 a 4 micras, una distribución del tamaño de partícula de 5 a 7 micras, una distribución del tamaño de partícula de 3 a 5 micras, una distribución del tamaño de partícula de 2 a 5 micras, o una distribución del tamaño de partícula de 2 a 4 micras.
5. La composición para el cuidado bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde las partículas de óxido metálico están presentes en una cantidad de hasta 5% en peso, basado en el peso total de la composición para el cuidado bucal.
6. La composición para el cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 6 en donde las partículas de óxido metálico están presentes en una cantidad de 0.5 a 2% en peso, basado en el peso total de la composición para el cuidado bucal.
7. La composición para el cuidado bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde la fuente de partículas de óxido metálico se selecciona de un polvo, una solución de nanopartículas; una suspensión de nanopartículas; una cápsula; y una perla.

8. La composición para el cuidado bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde al menos uno de dicho uno o más aminoácidos se selecciona de arginina, L-arginina, cisteína, leucina, isoleucina, lisina, L-lisina, alanina, asparagina, aspartato, fenilalanina, glutamato, ácido glutámico, treonina, glutamina, triptófano, glicina, valina, prolina, serina, tirosina, e histidina, y una combinación de uno o más de estos.

9. La composición para el cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 8 en donde al menos uno de dichos uno o más aminoácidos se selecciona de L-arginina, cisteína, isoleucina, L-lisina, ácido glutámico, serina, y una combinación de uno o más de estos.

10. La composición para el cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 9 en donde al menos uno de dicho uno o más aminoácidos es L-arginina.

11. La composición para el cuidado bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde al menos uno de dicho uno o más aminoácidos está presente en una cantidad de hasta 5% en peso, basado en el peso total de la composición para el cuidado bucal.

12. La composición para el cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 11 en donde al menos uno de dicho uno o más aminoácidos está presente en una cantidad de 0.5 a 5% en peso, basado en el peso total de la composición para el cuidado bucal.

13. La composición para el cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 12 en donde al menos uno de dicho uno o más aminoácidos está presente en una cantidad de 2.5 a 4.5% en peso, basado en el peso total de la composición para el cuidado bucal.

14. La composición para el cuidado bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 que comprende además un material adherente polimérico.

15. La composición para el cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 14 en donde la fuente de partículas de óxido metálico es una cápsula, y la cápsula comprende un material adherente polimérico.
16. La composición para el cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 14 o la reivindicación 15 en donde el material adherente polimérico comprende uno o más polímeros de celulosa.
17. La composición para el cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 16 en donde al menos uno de dichos uno o más polímeros de celulosa es un polímero de hidroxialquil celulosa seleccionado de hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), hidroxietilpropil celulosa (HEPC), hidroxibutilmetil celulosa (HBMC), y carboximetilcelulosa (CMC).
18. La composición para el cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 17 en donde el material adherente polimérico comprende una mezcla de dos polímeros de hidroxialquil celulosa que tienen diferentes pesos moleculares y el óxido metálico comprende óxido de cinc que se encapsula en la mezcla de dos polímeros de hidroxialquil celulosa.
19. La composición para el cuidado bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18 en donde el material adherente polimérico comprende uno o más polímeros seleccionados de un polímero de óxido de poli(etileno), polivinilpirrolidona (PVP), copolímero de polietilenglicol (PEG)/ polipropilenglicol (PPG), copolímeros en bloque de óxido de etileno (EO) - óxido de propileno (PO), goma de éster, goma laca, adhesivos de silicona sensibles a la presión, metacrilatos, o mezclas de estos.
20. La composición para el cuidado bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 la cual es una composición dentífrica.
21. La composición para el cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 20, la cual es una pasta dental o un gel.
22. La composición para el cuidado bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde la composición se formula en una forma

seleccionada de un enjuague bucal, una goma, una pastilla soluble, y una película soluble.

23. Un método para reducir la sensibilidad dental que comprende aplicar a la superficie de un diente de mamífero una composición para el cuidado bucal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

24. Un método para proteger las superficies dentales de la degradación mediada por el ácido, que comprende aplicar a la superficie de un diente de mamífero una composición para el cuidado bucal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

25. Un método para mantener o aumentar la salud sistémica de un mamífero que comprende aplicar una composición a una superficie oral de un mamífero al menos una vez al día por una duración de tiempo, en donde la composición comprende:

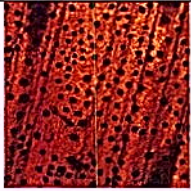
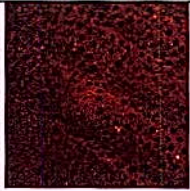
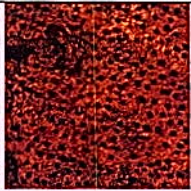
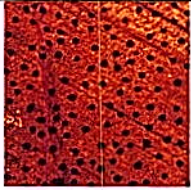
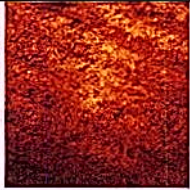
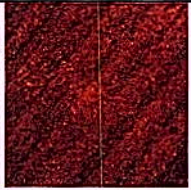
- a. una composición para el cuidado bucal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, y
- b. un agente seleccionado de triclosán; triclosán monofosfato; clorhexidina; alexidina; hexetidina; sanguinarina; cloruro de benzalconio; salicilanilida; bromuro de domifén; cloruro de cetilpiridinio (CPC); cloruro de tetradecilpiridinio (TPC); cloruro de N-tetradecilo-4etilpiridinio (TDEPC); octenidina; delmopinol; octapinol; nisina; agente de ion cinc; agente de ion cobre; aceites esenciales; furanonas; bacteriocinas, etillauroil arginato, extractos de magnolia, una fuente de ion metálico, fluoruro, iones estánicos, bicarbonato de arginina, honokiol, magonol, ácido ursólico, ácido úrico, morina, extracto de espinos cervales de mar, un peróxido, una enzima, un extracto de camelia, un flavonoide, un flavano, éter difenílico halogenado, creatina, y propóleos.

26. Un método para ocluir un túbulo dentinario dentro de la superficie de un diente de mamífero que comprende aplicar a la superficie del diente una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

Resumen

Se describen composiciones para el cuidado bucal, por ejemplo, composiciones dentífricas, que comprenden una composición para el cuidado bucal que comprende un vehículo oralmente aceptable, partículas de óxido metálico con un tamaño de partícula promedio no mayor que un túbulo dentinario y al menos un aminoácido capaz de acomplejar el óxido metálico. La composición puede comprender un material adherente polimérico para adherir las partículas de óxido metálico en el túbulo dentinario. Las partículas de óxido metálico tienen un tamaño medio de partícula de 5 micras o menos, y puede comprender óxido de cinc.

Figura 1: Imágenes confocales (100 um x 100 um) de discos de dentina tras el tratamiento con dentífrico y reto posterior con ácido.

Fórmula	No tratado	7X ciclos de cepillado	12X, cola
Ejemplo Comparativo 3 1% en peso ZnO polvo + sin aminoácido			
Ejemplo 3 1% en peso ZnO polvo + 3% en peso L- arginina			

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una composición de cuidado bucal que comprende:
un vehículo bucalmente aceptable;
una fuente de partículas de óxido metálico, en la cual las referidas partículas de óxido metálico tienen un tamaño medio de partícula de entre 1 y 7 micrones; y
uno o más aminoácidos capaces de quelar dichas partículas de óxido metálico, donde el óxido de metal comprende al menos un óxido de metal seleccionado de óxido de zinc, óxido estañoso, óxido de titanio, óxido de calcio, óxido de cobre y óxido de hierro, o una de sus mezclas.
2. La composición de cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual las partículas de óxido metálico tienen un tamaño medio de partícula de 5 micrones o menos.
3. La composición de cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual el óxido de metal comprende óxido de zinc.
4. La composición de cuidado bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la cual las partículas de óxido metálico tienen una distribución de tamaño de partícula de 3 a 4 micrones, una distribución de tamaño de partícula de 5 a 7 micrones, una distribución de tamaño de partícula de 3 a 5 micrones, una distribución de tamaño de partícula de 2 a 5 micrones, o una distribución de tamaño de partícula de 2 a 4 micrones.
5. La composición de cuidado bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la cual las partículas de óxido metálico están presentes en una cantidad de hasta el 5% en peso basada en el peso total de la composición de cuidado bucal.
6. La composición de cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 5 en la cual las partículas de óxido metálico están presentes en una cantidad de entre el 0,5 y el 2% en peso basada en el peso total de la composición de cuidado bucal.

7. La composición de cuidado bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la cual la fuente de partículas de óxido metálico se selecciona de un polvo, una solución de nanopartículas, una suspensión de nanopartículas, una cápsula y una perla.
8. La composición de cuidado bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la cual al menos uno de dichos uno o más aminoácidos se selecciona de arginina, L-arginina, cisteína, leucina, isoleucina, lisina, L-lisina, alanina, asparagina, aspartato, fenilalanina, glutamato, ácido glutámico, treonina, glutamina, triptófano, glicina, valina, pralina, serina, tirosina e histidina, y una combinación de uno o más de estos.
9. La composición de cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 8 en la cual al menos uno de dichos uno o más aminoácidos se selecciona de L-arginina, cisteína, isoleucina, L-lisina, ácido glutámico, serina, y una combinación de uno o más de estos.
10. La composición de cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 9 en la cual al menos uno de dichos uno o más aminoácidos es L-arginina.
11. La composición de cuidado bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la cual al menos uno de dichos uno o más aminoácidos está presente en una cantidad de hasta el 5% en peso basada en el peso total de la composición de cuidado bucal.
12. La composición de cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 11 en la cual al menos uno de dichos uno o más aminoácidos está presente en una cantidad de entre el 0,5 y el 5% en peso basada en el peso total de la composición de cuidado bucal.
13. La composición de cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 12 en la cual al menos uno de dichos uno o más aminoácidos está presente en una cantidad de entre el 2,5 y el 4,5% en peso basada en el peso total de la composición de cuidado bucal.

14. La composición de cuidado bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 que además comprende un material polimérico adhesivo.
15. La composición de cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 14 en la cual el óxido de metal está encapsulado en el material polimérico adhesivo.
16. La composición de cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 14 o la reivindicación 15 en la cual el material polimérico adhesivo comprende uno o más polímeros de celulosa.
17. La composición de cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 16 en la cual al menos uno de dichos uno o más polímeros de celulosa es un polímero de hidroxialquilcelulosa seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilpropilcelulosa (HEPC), hidroxibutilmetilcelulosa (HBMC) y carboximetilcelulosa (CMC).
18. La composición de cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 17 en la cual el material polimérico adhesivo comprende una mezcla de dos polímeros de hidroxialquilcelulosa que tienen diferentes pesos moleculares, y el óxido de metal comprende óxido de zinc que está encapsulado en la mezcla de dos polímeros de hidroxialquilcelulosa.
19. La composición de cuidado bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18 en la cual el material polimérico adhesivo comprende uno o más polímeros seleccionados de un polímero poli (óxido de etileno), polivinilpirrolidona (PVP), copolímero de polietilenglicol (PEG)/ polipropilenglicol (PPG), copolímeros de bloques de óxido de etileno (EO) - óxido de propileno (PO), goma de éster, laca, adhesivos de silicona sensibles a la presión, metacrilatos, o sus mezclas.
20. La composición de cuidado bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 que es una composición dentífrica.
21. La composición de cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 20 que es una pasta dental o un gel.

22. La composición de cuidado bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 en la cual la composición se formula en una forma seleccionada de un enjuague bucal, una goma, una gragea soluble y una película soluble.

23. Un método para reducir la sensibilidad dental que comprende aplicar una composición de cuidado bucal a la superficie de un diente de un mamífero de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23.

24. Un método para proteger las superficies dentales de la degradación mediada por ácido que comprende aplicar a la superficie de un diente de un mamífero una composición de cuidado bucal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

25. Un método para mantener o aumentar la salud sistémica de un mamífero que comprende aplicar una composición a una superficie bucal de un mamífero al menos una vez al día durante un período de tiempo, en el cual la composición comprende:

- a. una composición de cuidado bucal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, y
- b. un agente seleccionado de triclosán; monofosfato de triclosán; chlorhexidina; alexidina; hexetidina; sanguinarina; cloruro de benzalconio; salicilanilida; bromuro de domifeno; cloruro de cetilpiridinio (CPC); cloruro de tetradecilpiridinio (TPC); cloruro de N-tetradecil-4etilpiridinio (TDEPC); octenidina; delmopinol; octapinol; nisina; agente de ión de zinc; agente de ión de cobre; aceites esenciales; furanonas; bacteriocinas, lauril arginato etilo, extractos de magnolia, una fuente de iones metálicos, fluoruro, iones estañosos, bicarbonato de arginina, honoquiol, magonol, ácido ursólico, ácido úrsico, morina, extracto de espinillo amarillo, un peróxido, una enzima, un extracto de camelia, un flavonoide, un flavano, éter difenil halogenado, creativo y propóleo.

26. Un método para ocluir un túbulo dentinario dentro de la superficie de un diente de un mamífero que comprende aplicar a la superficie del diente una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

27. Una composición de cuidado bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para uso en un método para reducir la sensibilidad dental.

28. Una composición de cuidado bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para uso en un método para proteger las superficies dentales de la degradación mediada por ácido.

29. Una composición de cuidado bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y que además comprende un agente seleccionado de triclosán; monofosfato de triclosán; chlorhexidina; alexidina; hexetidina; sanguinarina; cloruro de benzalconio; salicilanilida; bromuro de domifeno; cloruro de cetilpiridinio (CPC); cloruro de tetradecilpiridinio (TPC); cloruro de N-tetradecil-4etilpiridinio (TDEPC); octenidina; delmopinol; octapinol; nisina; agente de ión de zinc; agente de ión de cobre; aceites esenciales; furanonas; bacteriocinas, lauril arginato etilo, extractos de magnolia, una fuente de iones metálicos, fluoruro, iones estañosos, bicarbonato de arginina, honoquiol, magonol, ácido ursólico, ácido úrsico, morina, extracto de espino amarillo, un peróxido, una enzima, un extracto de camelia, un flavonoide, un flavano, éter difenil halogenado, creativo y propóleo para uso en un método para mantener o aumentar la salud sistémica de un mamífero.

30. Una composición de cuidado bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para uso en un método para ocluir un túbulo dentinario dentro de la superficie de un diente de un mamífero.

alfa-hidroxicetona. Por ejemplo, según se divulga en US-A-6287541, se utilizan alfa-hidroxicetonas cíclicas específicas como agentes aglutinantes para cobre, zinc, hierro o estaño divalentes y hierro trivalente S. Y. Gan, y col. "Actividad antibacteriana de los complejos Zn-quelantes". IADR, marzo de 2009, divulga el uso de quelantes inertes biocompatibles de zinc.

[00010] Sin embargo, la solubilidad aumentada no garantiza un aumento en la eficacia antiplaca, antigingivitis, en materia de hipersensibilidad y/o de aliento fresco. Para proporcionar estos beneficios, el zinc debe ser administrado en los tejidos duros y/o blandos en la cavidad bucal.

[00011] Todavía existe la necesidad de una administración mejorada de agentes antiplaca/anticálculos a las superficies bucales, en particular en el tejido duro y/o blando en la cavidad bucal.

[00011a] El documento GB-A-2052978 divulga composiciones orales que comprenden iones de zinc y glicina. El documento US2009/020245 divulga composiciones orales que comprenden un aminoácido básico y una fracción de partícula pequeña. El documento US4.187.288 divulga un dentífrico que comprende un compuesto abrasivo y un compuesto de zinc no tóxico. El documento WO-A-00/59460 divulga una composición que comprende abrasivos de óxidos inorgánicos, como sílice para desensibilizar y remineralizar las superficies dentinarias. El documento WO-A-2009/095423 divulga composiciones de cuidado bucal que comprenden óxidos inorgánicos con recubrimiento de superficie. El documento US 5.330.748 divulga partículas de óxido de zinc añadidas a dentífricos.

RESUMEN

[00012] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición de cuidado bucal que comprende un vehículo bucalmente aceptable, una fuente de partículas de óxido metálico que tienen un tamaño medio particular no mayor a un túbulo de dentina y al menos un aminoácido capaz. En algunas realizaciones, al menos uno de dichos uno o más aminoácidos es capaz de quelar las partículas de óxido metálico.

[00013] En algunas realizaciones, las partículas de óxido metálico pueden tener un tamaño medio de partícula de entre 1 y 7 micrones. En algunas realizaciones, las partículas de óxido metálico tienen un tamaño medio de partícula de 5 micrones o menos.

HOJA DE REEMPLAZO

[00014] El óxido de metal típicamente comprende al menos un óxido de metal seleccionado de óxido de zinc, óxido estañoso, óxido de titanio, óxido de calcio, óxido de cobre y óxido de hierro o una de sus mezclas.

[00015] En otras realizaciones, el óxido de metal es óxido de zinc.

[00016] Las partículas de óxido metálico pueden tener una distribución de tamaño de partícula de 3 a 4 micrones, una distribución de tamaño de partícula de 5 a 7 micrones, una distribución de tamaño de partícula de 3 a 5 micrones, una distribución de tamaño de partícula de 2 a 5 micrones, o una distribución de tamaño de partícula de 2 a 4 micrones.

[00017] Las partículas de óxido metálico pueden estar presentes en una cantidad de hasta el 5% en peso basada en el peso total de la composición de cuidado bucal, por ejemplo

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

To: Colgate-Palmolive Company 909 River Road P.O. Box 1343 Piscataway NJ 08855-1343 ETATS-UNIS D'AMERIQUE		RECEIVED Colgate-Palmolive JUL 06 2012 Patent Department	Date of mailing (day/month/year) 29.06.2012
Applicant's or agent's file reference 8872-00-WO-OC		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/US2010/029472	International filing date (day/month/year) 31.03.2010	Priority date (day/month/year) PATENT DOCKETING	
Applicant Colgate-Palmolive Company		JUL 09 2012 DOCKETED BY: <i>[Signature]</i>	
1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application. 2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices. 3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices. 4. REMINDER The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301). Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned. For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide. The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.			
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized Officer Marra, Emanuela Tel. +49 89 2399-7235	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 8872-00-WO-OC		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA416
International application No. PCT/US2010/029472		International filing date (day/month/year) 31.03.2010		Priority date (day/month/year)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K8/1				
Applicant Colgate-Palmolive Company				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>8</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>9</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand		Date of completion of this report		
23.01.2012		29.06.2012		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Krattinger, B Telephone No. +49 89 2399-8550 		

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2010/029472

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

Description, Pages

1, 2, 4-29 as originally filed
3 filed with telefax on 23-01-2012

Claims, Numbers

2, 27-30 as originally filed
1, 3-26 filed with telefax on 23-01-2012

Drawings, Sheets

1 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
 - ☐ the description, pages
 - ☒ the claims, Nos. 2, 27-30
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2010/029472

5. ☐ This report has been established:
- ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).
6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-30</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-30</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-22, 27-30</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2010/029472

Re Item I

1. Claim 2 defines a "median" particle size of 5 microns or less, while paragraph 13 as filed defines a "average" particle size of 5 microns or less. Since statistically, "median" and "average" do not have the same meaning, amended claim 2 does not meet the requirement of Art. 34(1)(b) PCT.

2. Claims 27-30 partially derive from claims 23-26 as filed. However, the methods of claims 23-26 as filed comprise additional features such as the place of application (to the surface of a mammalian tooth, within the surface of a mammalian tooth, to an oral surface), eventually the duration. Since these additional features are not found in claims 24-27, the amendments to said claims do not meet the requirements of Art. 34 (1)(b) PCT.

3. Additionally claim 23 refers back to the compositions of claims "1 to 23"; this is obviously erroneous and should be replaced by "1 to 22".

4. The amendments to the description are acceptable.

Re Item V

- i. For the sake of efficiency, the following comments are given under the provision that all the features of claims 23-26 are present in claims 27-30, that the reference of claim 23 is corrected and that "average" replaces "median" in the application as filed.

A. Reference is made to the following documents:

- | | |
|----|--|
| D1 | GB 2 052 978 A |
| D2 | US 2009/202451 A1 |
| D3 | US 2009/186090 A1 cited in the application |
| D4 | US-A-4 187 288 |
| D5 | WO 00 59460 |
| D6 | WO 2009 095423 |

D7 US-A-5 330 748

A. Claims 23-26 are directed to a method of reducing dental sensitivity, a method of protecting dental surfaces from acid-mediated degradation, a method of maintaining or increasing the systemic health and a method of occluding a dentin tubule. Thus claims 20-23 are directed to method of therapeutic treatments : claims 23-26 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. Patentability, in particular novelty and inventive step, of claims 23-26 has been assessed on the basis of a purpose-limited product claim taking into account the alleged effects of the compound/composition.

The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

B. Novelty and Inventive Step

1. Documents D1-D3 disclose oral care compositions comprising an orally acceptable vehicle, a source of metal oxide particle having an average particle size from 1 to 7 microns and one or more amino acids; they are all used for maintaining or increasing the systemic health. Some are used for the specific methods of claims 23, 25 and 26 :

D1 : examples 6 and 7 (silica + glycine + carboxymethylcellulose). According to D1, page 2, lines 26-32, Silica Xerogel Syloid 63 have a mean diameter between 4-10 micron. On page 1, line 3, zinc oxide cited, nothing about its size.

D2 : table I, examples 1, II-V, paragraphs 5-6, 230; claims 1, 3, 4, 6, paragraphs 159-160, 161, 163: silica with a d50 of 3-4 micrometers, arginine bicarbonate, carboxymethyl cellulose, xanthan; arginine, including L-arginine, and basic amino acids + silica with a diameter of 5, 3 to 4, 7 micrometers. Reducing dental sensitivity; protecting dental surface from acid degradation; occluding dental tubules.

D3 : paragraphs 6, 7, 10,12, 18, 59, 29, 31-33, 43-45, 19-20, 66; silica 1-7 micrometers / AC43, arginine complex, arginine, arginine bicarbonate,peg, carboxymethylcellulose, poloxamer, xanthan, carrageen; reducing dental sensitivity; protecting dental surface from acid degradation; occluding dental tubules.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2010/029472

SiO₂ particles are considered as metal oxide particles since Si is a semi-metal or metalloid.

Furthermore, a composition "comprising" particles having a diameter of from 1 to 7 microns always have a *fraction* of particles having an average particle size of from 1 to 7 microns.

However none of the documents D1-D3 disclose a composition based on zinc oxide, stannous oxide, titanium oxide, calcium oxide, copper oxide and iron oxide.
Thus in view of the content of D1-D3, the subject matter of the amended set of claims is novel.

2. D4 : discloses dental compositions based on zinc compound, including zinc oxide, to reduce the abrasion of hard abrasive metal oxide particles, including particle below 7 microns. However D4 does not disclose amino acid.

D5 : discloses dental compositions comprising inorganic oxide particles with a diameter from 0,05 to 3 microns for desensitizing and remineralising dentinal or enamel surface. However D5 does not disclose amino acid.

D6 : discloses dental compositions comprising inorganic oxide particles with a mean diameter of 2 to 3 micrometers for treating dentine hypersensitivity. However D6 does not disclose amino acid.

D7 : discloses agglomerated zinc oxide particle (mean diameter 5 microns, 6,4 microns) in dentifrices with antiplaque, anti-tartar and gingivitis preventive effect). However D7 does not disclose amino acid.

Thus in view of the content of D4-D7, the subject matter of the amended set of claims is novel.

3. Inventive Step

The experimental data show that the presence of chelating amino-acids can increase the delivery of the zinc oxide to the dentin surface with an improved occlusion of the dentin tubules. This should improve the antibacterial benefits, the resistance to acid and improve the prevention of sensitivity.

For the time being, the chelating role of the amino acids is only speculated and not established.

D2 is concerned with the same problems as the present application and thus can be seen as closest prior art (paragraphs 5, 21).

To improve the treatment of hypersensitive tooth, D2 suggests to add basic amino-acids to small particles, to block the dentinal microtubules (paragraph 5). The size of the so-called small particles is of 5 microns or less (paragraphs 24, 135-139, 162).

The subject matter of D2 differs from the claimed subject matter by the chemical nature of the metal oxide particles : as oxide particle D2 only discloses silica.

There are no data on file establishing a comparison with the closest prior art D2.

Thus starting from D2 the technical problem to be solved is the provision of an alternative.

D2 teaches (paragraphs 5 and 158-163) that the benefit of basic amino acids, such as arginine, in treatment and prophylaxis of sensitive teeth can be enhanced through the addition of small particles, for example with a mean diameter of less than 5 micrometers, preferably 3-4 microns. It is correct that D2 does not disclose the oxide particles of claim 1 but it also does not exclude them.

D1 teaches that glycine, which is a chelating amino-acid, increase the uptake of zinc salt, including zinc oxide, to improve the anticalculus-anti plaque agent in oral composition (page 1, lines 44-52; page 2, line 3;

Thus the tests of the experimental parts show what the skilled person expects : the addition of basic amino acid in oral care composition comprising small particles improves the treatment and prophylaxis of sensitive teeth.

D4 discloses the use of zinc oxide to reduce the abrasion of hard abrasive metal oxide particles (column 1, lines 9-26; column 4, line 11). D5 discloses dental compositions comprising inorganic oxide particles with a diameter from 0,05 to 3 microns for desensitizing and remineralising dentinal or enamel surface (page 2, line 20 to page 3, line 16). D6 teaches that inorganic oxide particles with a mean diameter of 2 to 3 micrometers help treating dentine hypersensitivity. D7 teaches that zinc oxide particles with a diameter of 5 or 6,4 microns provides an appropriate protection for the teeth (column 3, lines 46-67).

Thus to solve the technical problem as defined above, it is obvious to consider the introduction of metal oxide particle as defined in claim 1 to the compositions of D2 to replace silica small particles.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2010/029472

Even if the problem would be the provision of an improved composition, the conclusion would be the same : D1 and D2 clearly teaches to combine small particles to amino-acid to treat hypersensitive teeth.

Thus the subject matter of 1-30 does not involve an inventive step.

Should the present application enter the European Regional Phase, the Applicant should take into account the experimental results in his reasoning, he is invited to explain why these tests demonstrate or justify an inventive step over the entire scope of the claims, i.e. for all the metal oxide and amino-acid of claim 1.

Our Ref: 8872-00-WO-OC

20 January 2012

Attn: International Searching Authority,
The International Unit,
European Patent Office,
D-80298 Munich,
Germany.

Dear Sirs,

Intl. Patent Appln. No. PCT/US2010/029472
Colgate-Palmolive Company

We refer to the Written Opinion of the International Searching Authority dated
8 February 2011 and to the above mentioned application.

We file herewith an amended set of claims 1 to 30 to replace the claims
currently on file in their entirety. We also file herewith amended page 3 of the
description.

Claim 1 has been amended to additionally recite "the metal oxide comprises at
least one metal oxide selected from zinc oxide, stannous oxide, titanium oxide,
calcium oxide, copper oxide and iron oxide or a mixture thereof". Basis for this
amendment is provided by claim 3 which has been deleted. The remaining
claims have been renumbered where necessary.

New claims 27 to 30 have been added in the format "An oral composition...for
use in...". These claims are based on method claims 24 to 27 which are now
renumbered as claims 23 to 26.

2

Regarding the Examiner's comments Re Item V, paragraph A, the applicant does not wish to comment at this stage in the prosecution of this application given the differing requirements of the various national/regional patent offices.

Regarding the Examiner's comments in paragraph B, it is submitted that the claims as now amended are novel and inventive over the prior art.

The Examiner has already acknowledged that the subject matter of claim 3 as previously on file is novel over the prior art. Claim 1 has been amended to incorporate the feature of previous claim 3 and it is therefore submitted that the claims are now novel.

It is also submitted that the claims are inventive over the prior art.

The present invention is directed to an oral care composition that comprises a source of certain metal oxide particles with a median particle size of from 1 to 7 microns. Such metal oxide particles can provide oral care benefits such as antiplaque/anticalculus efficacy or hypersensitivity relief. It has, however, surprisingly been found that by incorporating one or more amino acids capable of chelating the metal oxide particles into the composition, the metal oxide can be delivered efficiently to the desired location in the mouth.

D2 discloses oral care compositions comprising a basic amino acid (arginine) together with small particles of calcium carbonate or silica. There is no disclosure or suggestion in this document to use the specific metal oxide particles now specified in claim 1.

D3 discloses oral care compositions comprising small particles of silica and optionally arginine. There is no disclosure or suggestion of the specific metal oxide particles now specified in claim 1.

D4 discloses compositions comprising zinc as an additive to reduce the abrasiveness of hard abrasives. D5 discloses compositions comprising inorganic oxide particles for desensitizing and remineralizing dentinal surfaces. There is no disclosure or suggestion of the specific metal oxide particles now specified in claim 1. D6 discloses surface coated inorganic oxides for treating

3

hypersensitivity. Again, there is no disclosure or suggestion of the specific metal oxide particles now specified in claim 1. D7 discloses dentifrices comprising zinc oxides.

None of the documents D4 to D7 disclose or suggest including an amino acid in the oral care composition.

It is submitted that the skilled person would have no incentive from the teaching of the cited references to combine documents D2 and D3 with documents D4, D5, D6 and D7. Without impermissible hindsight, the skilled person would have no reason to incorporate arginine (disclosed in D2 and D3) in any of the compositions disclosed in D4, D5, D6 or D7. And even if the skilled person were to combine these documents, there is no disclosure of the specific metal oxide particles now specified in claim 1 combined with an amino acid.

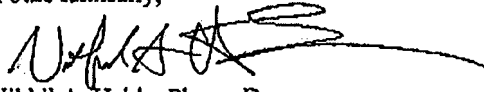
The data in the present application demonstrates that incorporation of a chelating amino acid can improve deliver of metal oxide to surfaces in the oral cavity. Nowhere is this disclosed or suggested in the prior art.

It is therefore submitted that the claims as now amended are inventive over the prior art.

As requested, the prior art documents D1- D2 and D4 to D7 have been identified in the description and briefly discussed.

In light of the above, we look forward to receiving a positive IPRP.

Yours faithfully,



Nikhil A. Heble, Pharm.D.
Colgate-Palmolive Company

REPLACEMENT SHEET

Attorney Docket No. 8872-00-WO-OC

alpha-hydroxyketone. For example, as disclosed in US-A-6287541, specific cyclic alpha-hydroxyketones are used as complexing agents for divalent copper, zinc, iron or tin and trivalent iron. S. Y. Gan, et al. "Antibacterial Activity of Zn-chelator Complexes."

IADR, March 2009 discloses the use of inert biocompatible chelators for zinc.

[00010] However, increased solubility does not guarantee an increase in anti-plaque, anti-gingivitis, hypersensitivity, and/or fresh breath efficacy. To provide these benefits the zinc must be delivered to the hard and/or soft tissues in the oral cavity.

[00011] There is still a need for enhanced delivery of antiplaque/anticalculus agents to the oral surfaces, in particular hard and/or soft tissue in the oral cavity.

[00011a] GB-A-2052978 discloses oral compositions comprising zinc ions and glycine. US2009/020245 discloses oral compositions comprising a basic amino acid and a small particle fraction. US4,187,288 discloses a dentifrice comprising an abrasive and a non-toxic zinc compound. WO-A-00/59460 discloses a composition comprising inorganic oxide abrasives such as silica for desensitizing and remineralizing dentinal surfaces. WO-A-2009/095423 discloses oral care compositions comprising surface-coated inorganic oxides. US 5,330,748 discloses zinc oxide particles added to dentifrices.

SUMMARY

[00012] In some embodiments, the present invention provides an oral care composition comprising an orally acceptable vehicle, a source of metal oxide particles having an average particle size of no greater than a dentin tubule and at least one amino acid capable. In some embodiments, at least one of said one or more amino acids is capable of chelating the metal oxide particles.

[00013] In some embodiments, the metal oxide particles may have an average particle size of from 1 to 7 microns. In some embodiments, the metal oxide particles have an average particle size of 5 microns or less.

[00014] The metal oxide typically comprises at least one metal oxide selected from zinc oxide, stannous oxide, titanium oxide, calcium oxide, copper oxide and iron oxide or a mixture thereof.

[00015] In other embodiments, the metal oxide is zinc oxide.

[00016] The metal oxide particles may have a particle size distribution of 3 to 4 microns, a particle size distribution of 5 to 7 microns, a particle size distribution of 3 to 5 microns, a particle size distribution of 2 to 5 microns, or a particle size distribution of 2 to 4 microns.

[00017] The metal oxide particles may be present in an amount of up to 5% by weight, based on the total weight of the oral care composition, for example

REPLACEMENT SHEET

Attorney Docket No. 8872-00-WO-OC

CLAIMS

1. An oral care composition comprising:
an orally acceptable vehicle;
a source of metal oxide particles, wherein said metal oxide particles have an median particle size of from 1 to 7 microns; and
one or more amino acids capable of chelating said metal oxide particles, wherein the metal oxide comprises at least one metal oxide selected from zinc oxide, stannous oxide, titanium oxide, calcium oxide, copper oxide and iron oxide or a mixture thereof.
2. The oral care composition according to claim 1 wherein the metal oxide particles have a median particle size of 5 microns or less.
3. The oral care composition according to claim 1 wherein the metal oxide comprises zinc oxide.
4. The oral care composition according to any one of claims 1 to 3 wherein the metal oxide particles have a particle size distribution of 3 to 4 microns, a particle size distribution of 5 to 7 microns, a particle size distribution of 3 to 5 microns, a particle size distribution of 2 to 5 microns, or a particle size distribution of 2 to 4 microns.
5. The oral care composition according to any one of claims 1 to 4 wherein the metal oxide particles are present in an amount of up to 5% by weight, based on the total weight of the oral care composition.
6. The oral care composition according to claim 5 wherein the metal oxide particles are present in an amount of from 0.5 to 2% by weight, based on the total weight of the oral care composition.

Printed: 26-06-2012

CLMSPAMD

PCT/US 2010/029 472

23. Jan. 2012 15:10

Page White & Farrer

No. 3410 P. 12

PCT/US 2010/029 472 - 23-01-2012

REPLACEMENT SHEET

Attorney Docket No. 8872-00-WO-OC

7. The oral care composition according to any one of claims 1 to 6 wherein the source of metal oxide particles is selected from a powder, a nanoparticle solution; a nanoparticle suspension; a capsule; and a bead.
8. The oral care composition according to any one of claims 1 to 6 wherein at least one of said one or more amino acids is selected from arginine, L-arginine, cysteine, leucine, isoleucine, lysine, L-lysine, alanine, asparagine, aspartate, phenylalanine, glutamate, glutamic acid, threonine, glutamine, tryptophan, glycine, valine, proline, serine, tyrosine, and histidine, and a combination of two or more thereof.
9. The oral care composition according to claim 8 wherein at least one of said one or more amino acids is selected from L-arginine, cysteine, isoleucine, L-lysine, glutamic acid, serine, and a combination of two or more thereof.
10. The oral care composition according to claim 9 wherein at least one of said one or more amino acids is L-arginine.
11. The oral care composition according to any one of claims 1 to 10 wherein at least one of said one or more amino acids is present in an amount of up to 5% by weight, based on the total weight of the oral care composition.
12. The oral care composition according to claim 11 wherein at least one of said one or more amino acids is present in an amount of from 0.5 to 5% by weight, based on the total weight of the oral care composition.
13. The oral care composition according to claim 12 wherein at least one of said one or more amino acids is present in an amount of from 2.5 to 4.5% by weight, based on the total weight of the oral care composition.
14. The oral care composition according to any one of claims 1 to 13 further comprising a polymeric adherent material.

REPLACEMENT SHEET

Attorney Docket No. 8872-00-WO-OC

15. The oral care composition according to claim 14 wherein the metal oxide is encapsulated in the polymeric adherent material.
16. The oral care composition according to claim 14 or claim 15 wherein the polymeric adherent material comprises one or more cellulose polymers.
17. The oral care composition according to claim 16 wherein at least one of said one or more cellulose polymers is a hydroxyalkyl cellulose polymer selected from hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), hydroxyethylpropyl cellulose (HEPC), hydroxybutylmethyl cellulose (HBMC), and carboxymethyl cellulose (CMC).
18. The oral care composition according to claim 17 wherein the polymeric adherent material comprises a mixture of two hydroxyalkyl cellulose polymers having different molecular weights and the metal oxide comprises zinc oxide which is encapsulated in the mixture of two hydroxyalkyl cellulose polymers.
19. The oral care composition according to any one of claims 14 to 18 wherein the polymeric adherent material comprises one or more polymers selected from a poly (ethylene oxide) polymer, polyvinylpyrrolidone (PVP), polyethylene glycol (PEG)/ polypropylene glycol (PPG) copolymer, ethylene oxide (EO) - propylene oxide (PO) block copolymers, ester gum, shellac, pressure sensitive silicone adhesives, methacrylates, or mixtures thereof.
20. The oral care composition according to any one of claims 1 to 19 which is a dentifrice composition.
21. The oral care composition according to claim 20, which is a toothpaste or a gel.
22. The oral care composition according to any one of claims 1 to 19, wherein the composition is formulated into a form selected from a mouth rinse, a gum, a dissolvable

Printed: 26-06-2012

CLMSPAMD

PCT/US 2010/029 472

23. Jan. 2012 15:10

Page White & Farrer

No. 3410 P. 14

PCT/US 2010/029 472 - 23-01-2012

REPLACEMENT SHEET

Attorney Docket No. 8872-00-WO-OC

lozenge, and a dissolvable film.

23. A method of reducing dental sensitivity comprising applying to the surface of a mammalian tooth an oral care composition of any one of claims 1 to 23.
24. A method of protecting dental surfaces from acid-mediated degradation, comprising applying to the surface of a mammalian tooth an oral care composition of any one of claims 1 to 22.
25. A method of maintaining or increasing the systemic health of a mammal comprising applying a composition to an oral surface of a mammal at least once a day for a duration of time, wherein the composition comprises:
- a. an oral care composition of any one of claims 1 to 22, and
 - b. an agent selected from triclosan; triclosan monophosphate; chlorhexidine; alexidine; hexetidine; sanguinarine; benzalkonium chloride; salicylanilide; domiphen bromide; cetylpyridinium chloride (CPC); tetradecylpyridinium chloride (TPC); N-tetradecyl-4ethylpyridinium chloride (TDEPC); octenidine; delmopinol; octapinol; nisin; zinc ion agent; copper ion agent; essential oils; furanones; bacteriocins, ethyllauroyl arginate, extracts of magnolia, a metal ion source, fluoride, stannous ions, arginine bicarbonate, honokiol, mignonol, ursolic acid, ursic acid, morin, extract of sea buckthorn, a peroxide, an enzyme, a Camellia extract, a flavonoid, a flavan, halogenated diphenyl ether, creatine, and propolis.
26. A method of occluding a dentin tubule within the surface of a mammalian tooth comprising applying to the tooth surface a composition according to any one of claims 1 to 22.
27. An oral care composition according to any one of claims 1 to 22 for use in a method of reducing dental sensitivity.

REPLACEMENT SHEET

Attorney Docket No. 8872-00-WO-OC

28. An oral care composition according to any one of claims 1 to 22 for use in a method of protecting dental surfaces from acid-mediated degradation.
29. An oral care composition according to any one of claims 1 to 22 and further comprising an agent selected from triclosan; triclosan monophosphate; chlorhexidine; alexidine; hexetidine; sanguinarine; benzalkonium chloride; salicylanilide; domiphen bromide; cetylpyridinium chloride (CPC); tetradecylpyridinium chloride (TPC); N-tetradecyl-4ethylpyridinium chloride (TDEPC); octenidine; delmopinol; octapinol; nisin; zinc ion agent; copper ion agent; essential oils; furanones; bacteriocins, ethyllauroyl arginate, extracts of magnolia, a metal ion source, fluoride, stannous ions, arginine bicarbonate, honokiol, maganol, ursolic acid, ursic acid, morin, extract of sea buckthorn, a peroxide, an enzyme, a Camellia extract, a flavonoid, a flavan, halogenated diphenyl ether, creative, and propolis, for use in a method of maintaining or increasing the systemic health of a mammal.
30. An oral care composition according to any one of claims 1 to 22 for use in a method of occluding a dentin tubule within the surface of a mammalian tooth.

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)

domiciliado(s) en

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

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

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

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

Orogado y firmado en

hoy de

Firma

Nombre

VICE PRESIDENT &
ASSOCIATE GENERAL COUNSEL
TRADEMARK

I (We)

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

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

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

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

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 powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in New York, N.Y.

this OCT 29 2001 day of 2001

Signature

Name

SCOTT E THOMPSON

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 &

of 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)

Notary Public (Seal)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

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

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

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

Notario Público (sello)

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

SCOTT E THOMPSON

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

Notary Public (Seal)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

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



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

(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
Special Deputy Secretary of State

APOSTILLE

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

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

CERTIFICADO

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

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

Certificado Notarial

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

252373

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

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

Rosie S. Dizon

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

COMO TESTIGO DE LO MISMO, he fijado al presente mi firma 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

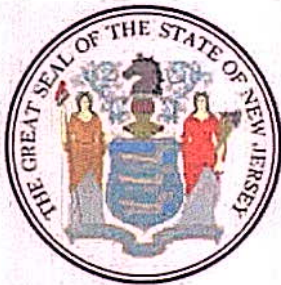
APOSTILLE

(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 16TH DAY OF JULY 2012
7. BY: Andrew P Sidamon-Eristoff
State Treasurer
8. NO: A462571
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



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

Certificate Number: 125445151

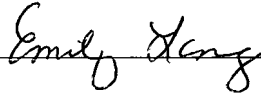
Verify this certificate at

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

I, Brenda Matthews, of COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, do hereby declare that the copy attached hereto is a true photocopy of the assignment of International Patent Application PCT/US2010/029472 filed March 31, 2010.


Brenda Matthews
Patent Administrator
Colgate-Palmolive Company

Subscribed and sworn to
Before me this 10 day
of July 2012

X 

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

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, **Venda Porter, Andre Morgan and Michael Prencipe** (below referred to as ASSIGNORS), residing, respectively, as set forth hereinafter, have made an invention for which application for Letters Patent was filed in the United States Patent and Trademark Office as Application Serial No. PCT/US2010/029472, filed March 31, 2010, naming the ASSIGNOR(S) as inventor(s), and entitled **ORAL CARE COMPOSITION**; 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 Patent Application and all corresponding patent applications, all divisional, continuation, continuation-in-part, reissue, reexamination, and any additional patent applications which claim priority to the aforesaid Patent Application, and all Letters Patent or comparable rights issuing thereon in the United States and in all foreign countries, together with the right(s) of priority under the International Convention for the Protection of Industrial Property, Inter-American Convention Relating to Patents, Designs and Industrial Models, and any other international agreements to which the United States of America adheres, and the ASSIGNOR(S) hereby authorize and request the United States Commissioner of Patents and Trademarks and all foreign Patent Offices to issue all Letters Patent or comparable rights issuing on any application as aforesaid to ASSIGNEE, or to its successors, assigns or legal representatives;

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

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

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

This Assignment is effective as of: March 31, 2010.
(date of filing)

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 31 day of March 2010.

Venda Porter
Venda Porter

Address: 25 Wayne Avenue
Piscataway, NJ 08854
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 31 day of March 2010 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.

Emily Lang
NOTARY PUBLIC

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

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 31 day of March 2010.

Andre Morgan
Andre Morgan

Address: 11 Abbington Lane
Robbinsville, NJ 08691
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 31 day of March 2010 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.

Emily Lang
NOTARY PUBLIC

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

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 31 day of March 2010
Michael Prencipe
Michael Prencipe

Address: 39 Spruce St.
West Windsor, NJ 08550
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex
On this 31 day of March 2010 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.

Emily Lang
NOTARY PUBLIC

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

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

APOSTILLA

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

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

Certificado

5. en Trenton, New Jersey
6. el 16 de julio de 2012
7. por Andrew P. Sidamon-Eristoff, Tesorero de Estado
8. No. A462571
9. Sello/timbre

10. Firma

(Firma)

Hay un sello que dice:

EL GRAN SELLO DEL ESTADO DE NEW JERSEY

Certificado Número: 125445151

Verifique este sello en línea en

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

8872-00-CO-01-OC

Yo, Brenda Matthews de COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, por la presente declaro que la copia anexa es una fotocopia verdadera de la cesión de la solicitud de patente internacional No. PCT/US2010/029472 presentada el 31 de marzo de 2010.

(firma)
Brenda Matthews
Administradora de patentes
Colgate-Palmolive Company

Suscrito y jurado ante mi este 10 de julio de 2012.

(firma)

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

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

CESIÓN

CONSIDERANDO QUE NOSOTROS, **Venda Porter, Andre Morgan, Michael Prencipe** (referidos abajo como CEDENTES) residentes respectivamente como se establece mas adelante, hemos hecho una invención para la cual se presentó una solicitud para Título de Patente en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos como Oficina Receptora para la solicitud internacional No. PCT/US2010/029472 el 31 de marzo de 2010, nombrando a los Cedentes como inventores, y titulada COMPOSICIÓN PARA EL CUIDADO ORAL; y

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

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

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

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

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

Esta Cesión es efectiva desde: Marzo 31, 2010
(fecha de presentación)

Expediente de abogado No. 8872-00-OC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 31 de marzo de 2010.

(firma)
VENDA PORTER
Dirección: 25 Wayne Avenue
Piscataway, NJ 08854
Estados Unidos de América

Estado de New Jersey
Condado de Middlesex

El 31 de marzo de 2010, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y Condado antes mencionados, compareció personalmente el arriba firmante, a mi saber la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

(firma)
NOTARIO PÚBLICO

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

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 31 de marzo de 2010.

(firma)
ANDRE MORGAN
Dirección: 11 Abbington Lane
Robbinsville, NJ 08691
Estados Unidos de América

Estado de New Jersey
Condado de Middlesex

El 31 de marzo de 2010, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y Condado antes mencionados, compareció personalmente el arriba firmante, a mi saber la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

(firma)
NOTARIO PÚBLICO

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

Expediente de abogado No. 8872-00-OC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 31 de marzo de 2010.

(firma)
MICHAEL PRENCIPE
Dirección: 39 Spruce St.
West Windsor, NJ 08550
Estados Unidos de América

Estado de New Jersey
Condado de Middlesex

El 31 de marzo de 2010, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y Condado antes mencionados, compareció personalmente el arriba firmante, a mi saber la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

(firma)
NOTARIO PÚBLICO

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0081265
		Bogotá D.C., Agosto 08 de 2012 - 17:03:39

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.					NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***						
TIPO PAGO		BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION		BANCO DE BOGOTA	062754387	447734755	08/08/2012	35.011.000.00
*** Conceptos Pagados ***						
CANT. RENTISTICO		CONCEPTO			Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES		7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUSTRIALES			590.000.00	590.000.00
						\$590.000.00
					=====	

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
-**-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-188425- -00000-0000

Fecha: 2012-10-23 15:52:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

122 121

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0040311	
				Bogotá D.C., Abril 24 de 2012 - 16:53:25	
RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.				NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	445891644	24/04/2012	43.222.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	600.000.00	600.000.00	
				\$600.000.00	
=====					
SON: **SEISCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-188425- -00000-0000 Fecha: 2012-10-23 15:52:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 67					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Abril 24 de 2012 - 16:53:38					



No. 12-188425- -00000-0000

Fecha: 2012-10-23 15:52:07
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Eve: 379 FASENACIONALI
Folios: 67

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTI-

☐	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 ☐	