

of:

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

06-12777/16

54. TITULO

DENTIFRICO ANTIBACTERIANO ANTIMANCHAS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 7/16

71. SOLICITANTE

COLGATE - PALMOLIVE COMPANY

DOMICILIO

NEW YORK, NEW YORK, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

20 Dic. 2006

SS

PETITORIO

AS 102 629



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 RÚBRICA: 08-12/118-00000-0000
 REG. 2005-12-20 11:00:40 Usrp 2005 NUEVOCREACIONES M
 108.11 PATENTE/STU
 EWR 3/18 FASE NACIONAL
 ACT 411 PRESENTACION FOLIO 00

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

SOLICITANTE
 (71)

Nombre COLGATE - PALMOLIVE COMPANY

Dirección 300 Park Avenue New York NY 10022
 Estados Unidos de América
 Nacionalidad o Domicilio Estados Unidos
 Lugar de Constitución Estados Unidos
 Teléfono Fax
 E-mail

IDENTIFICACION

CC ☐ NIT ☐

CE ☐ Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
 O APODERADO

Nombre JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección Cra 7 No 16-56 Piso 9

Teléfono 380-2200 Fax 380-2700
 E-mail

IDENTIFICACION

CC ☒ NIT ☐

CE ☐ Otro ☐

Cual

Número 80.410 337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
 (72)

Nombre Nebojsa Milanovich Abdul Gaffar Michael Prencipe Thomas Boyd

Dirección 272 Dochery Place Somerset, New Jersey 08873 (US) 89 Carter Road
 Princeton New Jersey 08540 (US) 39 Spruce Street West Windsor New Jersey
 08550 (US) 226 High Street Metuchen New Jersey 08840 Estados Unidos de América
 (Respectivamente)
 Nacionalidad o Domicilio Estados Unidos de América (Respectivamente)

5 PCT (88)

Solicitud Internacional No PCT/US2005/019416 Fecha 02-06-2005

Publicación Internacional No WO 2005/117821 A1 Fecha 15-12-2005

Título (54) DENTÍFRICO ANTIBACTERIANO ANTIMANCHAS

7 Clasificación Internacional (51)

A 61 K 7 / 16

8 Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

02-06-2004

(31) Número de Solicitud

10/859.264

9 Comprobante de pago No. 06-86.597

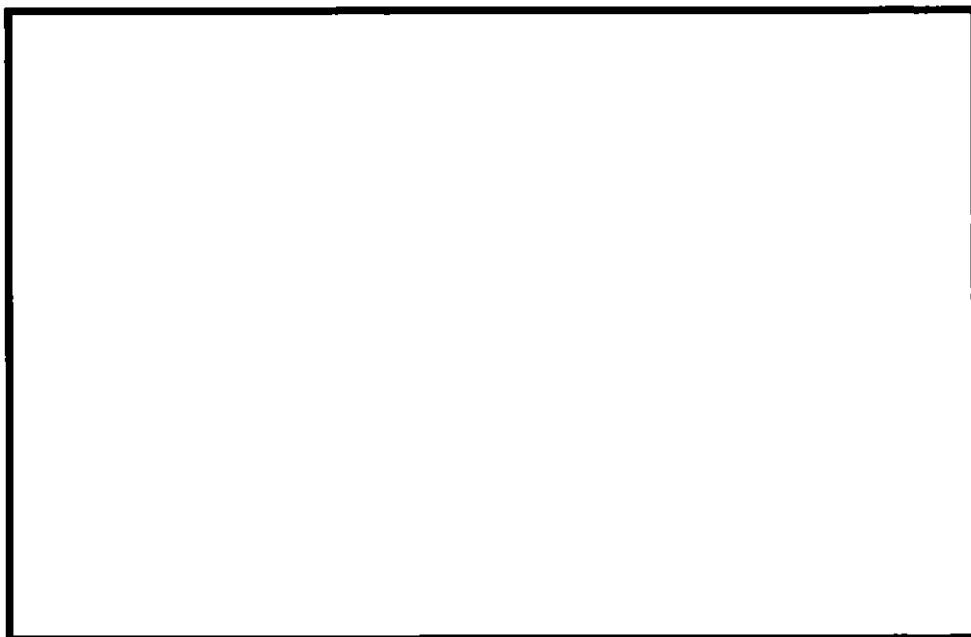
Fecha 20-12-2006

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario ver reverso de esta página

2020-F06 (01 11 15)

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud \$463 000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso Fotocopia autenticada
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☒ Otros Tarjeta de Propietarios
Documentos PCT

11 FIGURA CARACTERÍSTICA.



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA.

C C 80.410 337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rég. 08-12/718-0000-0000
P.O. 200-12-01/18240 US\$ 200 NUEVECENTOS
TEL 11 PATENTE
LVA 3/8 FASENACIONAL
AG 411 PRESENCIAL
Folio 80

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NI 8001 6089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 86, 97
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	IPD PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Jr PAGO
BRIARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030 001 0-6	55 82324	08/11/2006	8,629,000.00

***** CONCEPTO *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 5000*-0-0 SOLICITUDES	
TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	463,000.00
TOTAL :	\$ 463,000.00

SON CUATROCIENTOS SESENTA Y RESEÑAL PESOS

RESPONSABLE _____

CA

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/US2005/019415 MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

SOLICITANTE/S RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES COLGATE - PALMOLIVE COMPANY

DOMICILIO NEW YORK, NEW YORK, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TITULO DENTIFRICO ANTIBACTERIANO ANTIMANCHAS

CLASIFICACION

EXPEDIENTE No. FECHA DE SOLICITUD ROLLO MICROFILM

CERTIFICADO No. FECHA DE CONCESION VIGENCIA DESDE HASTA

PRORROGA CAMBIO DE NOMBRE

TRASPASO A

INVENTOR (ES) NEBOJSA MILANOVICH, ABDUL GAFFAR, MICHAEL PRENCIPE, THOMAS BOYD

OTROS

OFICINA DE COMUNICACIONES

4

Handwritten marks: a large 'X' and the number '5'.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 December 2005 (15.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/117821 A1

- (51) International Patent Classification⁷ A61K 7/16
- (21) International Application Number⁷ PCT/US2005/019415
- (22) International Filing Date: 2 June 2005 (02.06.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
10/859,264 2 June 2004 (02.06.2004) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): COLGATE-PALMOLIVE COMPANY [US/US] 300 Park Avenue, New York, New York 10022 (US)
- (72) Inventors and
(75) Inventors/Applicants (for US only): MILANOVICH, Nebojsa [US/US] 272 Dochery Place, Somerset, New Jersey 08873 (US). GAFFAR, Abdul [US/US] 89 Carter Road, Princeton New Jersey 08540 (US) FRENCIPE, Michael [US/US] 39 Spruce Street, West Windsor New Jersey 08550 (US) BOYD, Thomas [US/US] 226 High Street, Metuchen, New Jersey 08840 (US)
- (74) Agent. BULLOCK, Kristyne, A COLGATE-PALMOLIVE COMPANY 909 River Road Piscataway New Jersey 08855 (US)
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available) AE, AG AL, AM

AT AU AZ, BA, BB BG BR, BW BY BZ, CA, CH, CN CO CU CZ, DE, DK, DM DZ, EC, EE, EG ES, FI, GB GD, GE, GH, GM, HR, HU ID, IL, IN IS JP KB, KG, KM KP KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX, MZ, NA NG NI, NO NZ, OM PG PH PL, PT RO RU SC SD SE, SG SK, SL, SM SY TJ TM, TN TR, TT TZ, UA, UG US, UZ, VC, VN YU ZA ZM, ZW

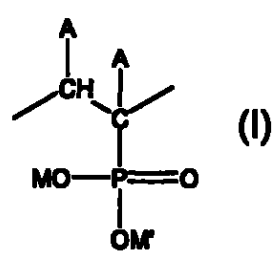
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW GH GM KE, LS MW MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG ZM ZW), Eurasian (AM AZ, BY KG KZ, MD RU TJ TM), European (AT BE, BG CH CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB GR HU IE, IS IT LT LU MC NL, PL, PT RO SE, SI SK, TR), OAPI (BF BJ CF CG CI CM GA, GN GQ, GW ML, MR, NE, SN TD TG)

Declarations under Rule 4.17
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for all designations
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

Published.
— with international search report
— before the expiration of the time limits for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ANTI-STAINING ANTIBACTERIAL DENTIFRICE



(57) Abstract. An anti-staining, antibacterial dentifrice comprises an anti-staining effective amount of an orally acceptable polymer or copolymer that comprises a plurality of monomeric groups of formula (I) wherein (a) one of A and A is hydrogen and the other is a moiety (X)_n(R)_m, (b) n in individual such moieties is independently 0 or 1 (c) linking groups X if present independently comprise an oxygen, sulfur nitrogen, phosphorus or silicon atom, (d) where n is 0, m is 1 and where n is 1 m is independently an integer from 1 to 3 as determined by X (e) terminal groups R are independently hydrogen or C₁₋₁₈ organic radicals, and (f) M and M are independently selected from hydrogen alkali metal and ammonium said polymer or copolymer having an average molecular weight of at least about 1,000. The dentifrice further comprises an antibacterial effective amount of an orally acceptable halogenated diphenylether antibacterial agent, and an antibacterial enhancing effective amount of an orally acceptable polyvinylmethylether/maleic anhydride copolymer

WO 2005/117821 A1

ANTI-STAINING ANTIBACTERIAL DENTIFRICE**FIELD**

[0001] This invention relates to methods and compositions for dental care more particularly to such methods and compositions having useful anti-staining as well as antibacterial activity

BACKGROUND

[0002] It is known to provide, as ingredients of an antibacterial e.g. anti plaque, dentifrice, a halogenated diphenylether antibacterial agent such as triclosan (2,4,4-trichloro-2-hydroxydiphenylether) in an anti plaque effective amount, and a synthetic anionic polymeric polycarboxylate, in particular a polyvinylmethylether/maleic anhydride (PVME/MA) copolymer such as those available under the Gantrez™ brand of ISP, Wayne, NJ. See for example U.S. Patent No. 4,894,220 to Nabi & Gaffar wherein it is stated that a synthetic anionic polymeric polycarboxylate is effective to enhance delivery to and retention on a dental surface of an antibacterial agent.

[0003] It would be desirable to combine in a single dentifrice a halogenated diphenylether antibacterial agent, as enhanced using a PVME/MA copolymer with an agent to prevent chemical staining of teeth. Polyphosphates such as sodium hexametaphosphate are known to be effective in chemical stain prevention (see Baig *et al.* (2002) *J Clin Dent* 13(1) 19-24). However, a difficulty arises in coformulating a polyphosphate with a halogenated diphenylether such as triclosan because of chemical incompatibility of these ingredients, leading to loss of antibacterial efficacy.

[0004] One approach might be to provide a dual-component dentifrice having, for example, a halogenated diphenylether antibacterial agent and a PVME/MA copolymer in a first component and a polyphosphate stain prevention agent in a second component of the dentifrice. The two components, the first giving antibacterial e.g. anti plaque benefit and the second giving anti-staining benefit, can be kept physically separate until dispensed for use. However, to minimize cost and inconvenience, it is generally preferable to formulate all desired ingredients in a single homogeneous multi-benefit composition.

[0005] Accordingly, a single-component dental care composition providing both antibacterial and anti-staining efficacy would represent a useful advance in the art, provided the anti-staining agent can be shown not to adversely affect antibacterial activity of the antibacterial

agent or agents.

[0006] It is known to combine in a single-component dentifrice a halogenated diphenylether antibacterial agent such as triclosan with a phosphonic acid polymer. For example, U S patent No 5 032 386 to Gaffar *et al.* states that such polymers including for example poly(1 phosphonopropene) and poly(β -styrene phosphonic acid) can enhance delivery of an antibacterial agent to oral surfaces.

[0007] U S Patent No 5,296,214 to Gaffar discloses polyvinylphosphonates having an average molecular weight of about 1 000 to about 1 000 000 as ingredients of oral care products said to enhance delivery of an antibacterial agent to oral surfaces.

[0008] Polyvinylphosphonates have been further disclosed as inhibitors of salivary hydrolysis of polyphosphate anticalculus agents (see, for example, U S Patent No 5 094 844 to Gaffar *et al.*)

[0009] Polyvinylphosphonates have been still further disclosed as anticalculus agents *per se* (see, for example, U S Patent No 3 429 963 to Shedlovsky)

[0010] A method of inhibiting dental plaque and gingivitis, using a composition comprising a polyvinylphosphonate having a number average molecular weight of about 4 000 to 9 100, was proposed in U S Patent No 4 816 245 to Gaffar.

[0011] It is reported in British Patent No 1 372 199 of Colgate-Palmolive Company that polyethylene monosodium polyphosphonate having on average one phosphonate group for every 6-7 carbon atoms on the polyethylene chain "is strongly absorbed onto tooth enamel resulting in inhibition of bacterial adhesion and growth on treated surfaces. Other 'suitable materials' are said to include "homopolymeric sodium vinyl phosphonate (M W 20 000)"

[0012] U S Patent No 6 509 007 to Rajaiah *et al.* discloses an oral care composition comprising polybutene and one or a combination of "oral care actives" that can include an anticalculus agent, *e g* a polyvinylphosphonate, and/or an antibacterial agent, *e g* triclosan.

[0013] Patents and publications cited above are incorporated herein by reference.

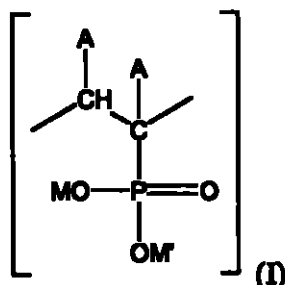
SUMMARY

[0014] It has now surprisingly been discovered that certain polymers and copolymers comprising phosphonate-containing monomeric groups are effective in inhibiting formation of chemical stains on dental surfaces. Furthermore such polymers and copolymers exhibit improved compatibility with a halogenated diphenylether antibacterial agent, for example in

presence of an antibacterial enhancing agent such as PVME/MA by comparison with known polyphosphate-based anti-staining agents

[0015] Accordingly there is now provided a dentifrice comprising:

- (i) an anti-staining effective amount of an orally acceptable polymer or copolymer that comprises a plurality of monomeric groups of formula (I)



wherein

- (a) one of A and A' is hydrogen and the other is a moiety $(X)_n(R)_m$,
- (b) n in individual such moieties is independently 0 or 1
- (c) linking groups X if present independently comprise an oxygen, sulfur, nitrogen, phosphorus or silicon atom
- (d) where n is 0, m is 1, and where n is 1, m is independently an integer from 1 to 3 as determined by X,
- (e) terminal groups R are independently hydrogen or C_{1-18} organic radicals, and
- (f) M and M' are independently selected from hydrogen, alkali metal and ammonium

said polymer or copolymer having an average molecular weight of at least about 1,000

- (ii) an antibacterial effective amount of an orally acceptable halogenated diphenylether antibacterial agent; and
- (iii) an antibacterial enhancing effective amount of an orally acceptable PVME/MA copolymer

[0016] Optionally one or more additional oral care agents, for example a cleaning agent such as an abrasive and/or a surfactant, can be included in the dentifrice

[0017] In a further embodiment, there is provided a method of treating and/or preventing dental plaque and/or chemical stains on a dental surface, the method comprising applying a

dentifrice as described above to the surface, for example by brushing.

[0018] An illustrative advantage of a dentifrice as provided herein is that it can be suitable for formulation as a single-component dentifrice, due to compatibility of the phosphonate-containing compound with the antibacterial agent. Where by contrast, the antibacterial and anti staining agents are incompatible, as in the case of a halogenated diphenylether antibacterial agent and a polyphosphate anti-staining agent, it is generally necessary to segregate these agents in separate components of the dentifrice, for example using a dual-chamber container thereby incurring added cost and inconvenience.

[0019] Further advantages are obtainable with dentifrices representative of particular embodiments of the invention as pointed out below

DETAILED DESCRIPTION

[0020] A "chemical stain" herein is a discoloration of a dental surface caused by adsorption or absorption of a colored agent on or into the surface, or caused by chemical reaction of material of the dental surface (e.g. dental enamel) with a colored or noncolored agent contacting the surface. "Chemical staining" herein means formation and/or development of a chemical stain.

[0021] "Inhibition" of chemical staining as an object or result of treatment herein means reduction or prevention of stains that would otherwise form or develop subsequent to the time of the treatment. Such inhibition can range from a small but observable or measurable reduction to complete prevention of subsequent staining, by comparison with an untreated or placebo-treated dental surface.

[0022] A "dental surface" herein is a surface of a natural tooth or a hard surface of artificial dentition including a crown, cap, filling, bridge, dental implant and the like.

[0023] An "orally acceptable" compound or composition is one that is not harmful to a mammal in amounts disclosed herein when retained in the mouth, without swallowing, for a period sufficient to permit effective contact with a dental surface as required herein. In general, such a compound or composition is not harmful even if unintentionally swallowed.

[0024] "Average molecular weight" herein means a weight average as opposed to a number average, except where number average molecular weight is expressly stated. Weight average molecular weight (MW_w) can be determined, for example, by light scattering, small angle neutron scattering (SANS) or sedimentation velocity techniques. Number average molecular weight (MW_n) can be determined, for example, by techniques involving gel permeation

VP

chromatography osmometry and group titration or colligative properties

[0025] Dentifrices include without limitation toothpastes gels and powders

[0026] The method of the invention is applicable to dental surfaces of nonhuman mammals such as companion animals (e.g. dogs and cats), as well as to humans. In one embodiment the dental surface is a surface of a natural tooth of a mammal for example a human.

[0027] Where the dental surface is substantially free of chemical stains the present method is effective to inhibit formation and development of new chemical stains, as can occur for example by oral use of tobacco products (including smoking) or by drinking tea or coffee, subsequent to treatment according to the method. Where the dental surface already possesses some degree of chemical staining, the present method is effective to inhibit further development of the existing stain. In some embodiments, for example where the dentifrice comprises a dental whitening agent such as a peroxide, the present method can remove, partially or completely an existing chemical stain as well as inhibit subsequent staining.

[0028] In one embodiment the method further comprises, after applying the dentifrice to the dental surface, exposing the surface to a chemical stain inducing material such as a tobacco product tea or coffee. Chemical staining resulting from such exposure is in this embodiment, inhibited by the prior contacting of the dental surface with the dentifrice.

[0029] It is desirable according to the present method that the dental surface should be brushed with the dentifrice for a period sufficient to provide effective inhibition of chemical staining by the phosphonate-containing compound. Depending on various factors including the particular phosphonate-containing compound selected, other materials present in combination with the phosphonate-containing compound and the desired degree and/or duration of inhibition of staining, a suitable minimum period of brushing is about 30 seconds to about 5 minutes or in one embodiment at least about 1 minute, in another at least about 2 minutes.

[0030] Increasing the degree of agitation in the mouth during brushing can lead to improved contact of the phosphonate-containing compound with the dental surface and enhance the degree of inhibition of staining. Thus vigorous brushing can be particularly effective.

[0031] The phosphonate-containing compound, component (i) of the dentifrice, is a polymer or copolymer comprising a plurality of monomeric groups of formula (I) above. Such polymers and copolymers are illustratively disclosed in above-cited U S Patent No. 5,032,386. In one embodiment the monomeric groups are recurring groups i.e. a plurality of similar groups are

present in the polymer or copolymer. In a particular embodiment, the phosphonate-containing compound is a homopolymer.

[0032] In one embodiment, A in the monomeric groups of formula (I) is a moiety $(X)_n(R)_m$ as hereinabove defined, and A is hydrogen. In another embodiment A is hydrogen and A is a moiety $(X)_n(R)_m$ as hereinabove defined. According to either one of these embodiments, $(X)_n(R)_m$ is illustratively selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, cycloalkyl, alkenyl, acyl, alkoxy, alkylthio, alkylsulfoxy, alkylsulfonyl, alkylamino, dialkylamino, dialkylphosphinyl, dialkylphosphinoxy and trialkylsilyl radicals having up to 6 carbon atoms and benzyl, benzoyl, benzyloxy, benzylthio, benzylsulfoxy, benzylsulfonyl, benzylamino, benzoylamido, phenyl, phenoxy, phenylthio, phenylsulfoxy, phenylsulfonyl, phenylamino, phenylacetamido, xylyl, pyridyl and furanyl radicals.

[0033] In one embodiment, n is 0 and R is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, phenyl and benzyl radicals.

[0034] Illustratively the phosphonate-containing compound is a homopolymer wherein A in formula (I) is $(X)_n(R)_m$ where n is 0, m is 1 and R is a C_{1-6} alkyl or phenyl group and A is hydrogen. Where R is methyl, such a homopolymer is poly(1-phosphonopropene) or a salt thereof. Alternatively, such a homopolymer where R is phenyl is poly(β -styrenephosphonic acid) or a salt thereof.

[0035] The phosphonate-containing compound can be present in its phosphonic acid form where M and M' are each hydrogen, or as a salt (including partial salt) thereof, wherein in at least one monomer at least one of M and M' is alkali metal, typically sodium or potassium, or ammonium.

[0036] In one embodiment the phosphonate-containing compound is a homopolymer of vinylphosphonic acid, or a salt (including partial salt) thereof. Such a compound is described herein as a "polyvinylphosphonate" and can be prepared by any process known in the art, including processes disclosed in above-cited patents and publications.

[0037] Whether the phosphonate-containing compound is a polyvinylphosphonate or otherwise, it has an average molecular weight of at least about 1,000, typically about 1,000 to about 100,000 but optionally greater. In various embodiments the average molecular weight of the phosphonate-containing compound is about 5,000 to about 100,000, about 10,000 to about 100,000, about 15,000 to about 100,000, about 20,000 to about 100,000, about 25,000 to about

100 000 or about 25 000 to about 90,000 In one embodiment the average molecular weight is not less than about 22 000 for example about 22 000 to about 90 000 about 22 000 to about 70 000 or about 25 000 to about 35 000 In another embodiment the average molecular weight is not greater than about 30 000 for example about 3 500 to about 30 000 or about 6 000 to about 16 000 It will be noted that for a given polymer or copolymer number average molecular weights are typically lower than the weight average molecular weights recited herein for instance a polyvinylphosphonic acid having a weight average molecular weight (MW_w) of about 28 000 can have a number average molecular weight (MW_n) of about 18 000

[0038] A suitable amount of the phosphonate-containing compound present in the dentifrice depends on such factors as the particular compound selected, other materials present in the composition, and the desired degree and/or duration of inhibition of staining. Illustratively whether the phosphonate-containing compound is a polyvinylphosphonate or otherwise, it is usefully present in the dentifrice at a concentration of about 0.1% to about 10% by weight, although greater or lesser concentrations can be useful in particular cases In one embodiment, the composition comprises a polyvinylphosphonate at about 0.5% to about 5% by weight. Although phosphonate-containing compounds such as polyvinylphosphonic acid (PVPA) can be supplied as dispersions in water amounts and concentrations are expressed herein on a dry matter (*i.e.* water free) basis unless otherwise stated. Also unless otherwise stated amounts and concentrations of polyvinylphosphonate salts are expressed herein on a PVPA equivalent basis

[0039] The antibacterial agent, component (ii) of the dentifrice, is an orally acceptable halogenated diphenylether compound, for example 2,4,4-trichloro-2-hydroxydiphenylether (triclosan) or 2,2-dihydroxy-5,5-dibromodiphenylether and is present in an antibacterial effective amount typically about 0.1% to about 10%, for example about 0.5% to about 5% by weight.

[0040] The antibacterial enhancing agent, component (iii) of the dentifrice is an orally acceptable PVME/MA copolymer and is present in an antibacterial enhancing effective amount, typically about 0.1% to about 20% for example about 0.5% to about 10% by weight. Generally the methyl vinyl ether to maleic anhydride ratio in the copolymer is about 1:4 to about 4:1 and the copolymer has an average molecular weight of about 30,000 to about 1 000 000 for example about 30 000 to about 500 000

[0041] The orally acceptable vehicle of a composition useful according to the invention can

comprise any oral care active(s) and/or carrier(s) known in the art, in addition to the components mentioned above. Classification herein of an ingredient as an active or a carrier ingredient is made for clarity and convenience, and no inference should be drawn that a particular ingredient necessarily functions in the composition in accordance with its classification herein.

[0042] Among useful oral care actives are those addressing, without limitation appearance and structural changes to teeth, treatment and prevention of plaque, calculus, dental caries, cavities, abscesses, inflamed and/or bleeding gums, gingivitis, oral infective and/or inflammatory conditions in general, tooth sensitivity, halitosis and the like. Thus, among useful actives for optional inclusion in a composition useful according to the invention are whitening agents, anticalculus agents, fluoride ion sources, stannous ion sources, zinc ion sources, antimicrobial agents, additional to the halogenated diphenylether antibacterial agent, antioxidants, sialagogues, breath freshening agents, antiplaque agents, anti-inflammatory agents, desensitizing agents, analgesics and nutrients. One active, or more than one active of the same or different classes, can optionally be present. Actives should be selected for compatibility with each other and with other ingredients of the composition.

[0043] In one embodiment the composition comprises, in addition to components (i), (ii) and (iii) above, at least one whitening agent. Any orally acceptable whitening agent can be used, including without limitation peroxy compounds, chlorine dioxide, chlorites and hypochlorites. For example, chlorites and hypochlorites of alkali and alkaline earth metals such as lithium, potassium, sodium, magnesium, calcium and barium can be used. Alternatively or in addition, one or more peroxy compounds can be used. Peroxy compounds include hydrogen peroxide, peroxides of alkali and alkaline earth metals, organic peroxy compounds and peroxy acids and salts thereof. Any orally acceptable compound that delivers a perhydroxy ($-OOH^-$) ion is useful.

[0044] Peroxides of alkali and alkaline earth metals include lithium peroxide, potassium peroxide, sodium peroxide, magnesium peroxide, calcium peroxide and barium peroxide.

[0045] Organic peroxy compounds include, for example, carbamide peroxide (also known as urea hydrogen peroxide), glyceryl hydrogen peroxide, alkyl hydrogen peroxides, dialkyl peroxides, alkyl peroxy acids, peroxy esters, diacyl peroxides, benzoyl peroxide, monoperoxyphthalate and the like.

[0046] Peroxy acids and their salts include organic peroxy acids such as alkyl peroxy acids and monoperoxyphthalate, as well as inorganic peroxy acid salts including persulfate,

dipersulfate, percarbonate, perphosphate perborate and persulfate salts of alkali and alkaline earth metals such as lithium potassium sodium magnesium calcium and barium.

[0047] One or more whitening agents are optionally present in a tooth whitening effective total amount, typically about 0.1% to about 90% for example about 0.5% to about 50% or about 1% to about 30% by weight of the composition. Where peroxy compounds such as hydrogen peroxide are included, they can suitably be present in a total hydrogen peroxide equivalent amount of about 0.5% to about 50% for example about 1% to about 30% by weight of the composition. Peroxy compounds can illustratively be present in a total hydrogen peroxide equivalent amount of about 2% to about 10% by weight in a dentifrice composition, or about 10% to about 30% by weight in a liquid whitener composition.

[0048] Peroxy compounds are typically incompatible with halogenated diphenylether antibacterial agents such as triclosan. Thus if a peroxy compound is included as a whitening agent in the composition it should be segregated from the antibacterial agent, for example by use of a dual-chamber dispensing container by encapsulation or by some other means.

[0049] In a further embodiment a composition useful according to the invention comprises in addition to components (i), (ii) and (iii) above, at least one anticalculus agent. Any orally acceptable anticalculus agent can be used, including without limitation phosphates and polyphosphates (for example pyrophosphates) polyaminopropanesulfonic acid (AMPS) polyolefin sulfonates, polyolefin phosphates, diphosphonates such as azacycloalkane-2,2-diphosphonates (e.g. azacycloheptane-2,2-diphosphonic acid) N-methyl azacyclopentane-2,3-diphosphonic acid, ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonic acid (EHDP) and ethane-1-amino-1,1-diphosphonate, phosphonoalkane carboxylic acids and salts of any of these agents, for example their alkali metal and ammonium salts. Useful inorganic phosphate and polyphosphate salts illustratively include monobasic, dibasic and tribasic sodium phosphates, sodium tripolyphosphate tetrapolyphosphate, mono-, di-, tri- and tetrasodium pyrophosphates sodium trimetaphosphate, sodium hexametaphosphate and the like, wherein sodium can optionally be replaced by potassium or ammonium. As noted above, however polyphosphates tend to be incompatible with halogenated diphenylether antibacterial agents, thus if a polyphosphate is included as an anticalculus agent in the composition it should be segregated from the antibacterial agent, for example by a means as indicated above. It is further noted that the PVME/MA copolymer present as component (iii) of the composition can provide useful

anticalculus activity in addition to serving as an antibacterial enhancing agent

[0050] One or more anticalculus agents are optionally present in an anticalculus effective total amount, typically about 0.01% to about 50% for example about 0.05% to about 25% or about 0.1% to about 15% by weight of the composition

[0051] In a still further embodiment a composition useful according to the invention comprises, in addition to components (i), (ii) and (iii) above, at least one fluoride ion source useful for example, as an anti-carries agent. Any orally acceptable fluoride ion source can be used, including without limitation potassium, sodium and ammonium fluorides and monofluorophosphates, stannous fluoride, indium fluoride and the like. Water-soluble fluoride ion sources are typically used. One or more fluoride ion sources are optionally present in an amount providing a total of about 0.0025% to about 2% for example about 0.005% to about 1% or about 0.01% to about 0.3%, of fluoride ions by weight of the composition

[0052] In a still further embodiment a composition useful according to the invention comprises, in addition to components (i), (ii) and (iii) above, at least one stannous ion source useful for example, in helping reduce gingivitis plaque, caries or sensitivity. Any orally acceptable stannous ion source can be used, including without limitation stannous fluoride, other stannous halides such as stannous chloride dihydrate, organic stannous carboxylate salts such as stannous formate, acetate, gluconate, lactate, tartrate, oxalate, malonate and citrate, stannous ethylene glyoxide and the like. One or more stannous ion sources are optionally and illustratively present in a total amount of about 0.01% to about 10% for example about 0.1% to about 7% or about 1% to about 5% by weight of the composition

[0053] In a still further embodiment a composition useful according to the invention comprises, in addition to components (i), (ii) and (iii) above, at least one zinc ion source useful for example, as an antimicrobial anticalculus or breath-freshening agent. Any orally acceptable zinc ion source can be used, including without limitation zinc citrate, zinc sulfate, zinc glycinate, sodium zinc citrate and the like. One or more zinc ion sources are optionally and illustratively present in a total amount of about 0.05% to about 3%, for example about 0.1% to about 1% by weight of the composition

[0054] In a still further embodiment a composition useful according to the invention comprises, in addition to components (i), (ii) and (iii) above, at least one antimicrobial (e.g. antibacterial) agent other than a halogenated diphenylether. Any orally acceptable such

antimicrobial agent can be used, including without limitation 8-hydroxyquinoline and salts thereof copper (II) compounds such as copper (II) chloride, fluoride, sulfate and hydroxide, phthalic acid and salts thereof such as magnesium monopotassium phthalate chlorhexidine, alexidine, hexetidine, sanguinarine, benzalkonium chloride, salicylanilide domiphen bromide, alkylpyridinium chlorides such as cetylpyridinium chloride (CPC) (including combinations of CPC with zinc and/or enzymes), tetradecylpyridinium chloride and N tetradecyl-4 ethylpyridinium chloride, octenidine iodine, sulfonamides, bisbiguanides, phenolics, piperidino derivatives such as delmopinol and octapinol zinc ion sources, magnolia extract, grapeseed extract, phenol, thymol eugenol menthol geraniol carvacrol citral eucalyptol catechol 4-allylcatechol hexyl resorcinol 2,2 methylene bis(4-chloro-6-bromophenol) methyl salicylate, antibiotics such as augmentin, amoxicillin, tetracycline, doxycycline, minocycline, metronidazole, neomycin, kanamycin and clindamycin, and the like One or more antimicrobial agents other than a halogenated diphenylether are optionally present together with the halogenated diphenylether (component (ii) of the composition) in an antimicrobial effective total amount

[0055] In a still further embodiment a composition useful according to the invention comprises, in addition to components (i) (ii) and (iii) above, at least one antioxidant. Any orally acceptable antioxidant can be used, including without limitation butylated hydroxyanisole (BHA) butylated hydroxytoluene (BHT), vitamin A, carotenoids vitamin E, flavonoids, polyphenols, ascorbic acid, herbal antioxidants chlorophyll melatonin and the like. One or more antioxidants are optionally present in an antioxidant effective total amount.

[0056] In a still further embodiment a composition useful according to the invention comprises, in addition to components (i) (ii) and (iii) above, a sialagogue (saliva stimulating agent) useful for example in amelioration of dry mouth Any orally acceptable sialagogue can be used, including without limitation food acids such as citric lactic malic succinic, ascorbic, adipic, fumaric and tartaric acids One or more sialagogues are optionally present in the composition in a saliva stimulating effective total amount.

[0057] In a still further embodiment a composition useful according to the invention comprises in addition to components (i), (ii) and (iii) above, a breath freshening agent. Any orally acceptable breath freshening agent can be used including without limitation zinc salts such as zinc gluconate, zinc citrate and zinc chloride, α -ionone and the like One or more breath

freshening agents are optionally present in a breath freshening effective total amount.

[0058] In a still further embodiment a composition useful according to the invention comprises, in addition to components (i) (ii) and (iii) above, an antiplaque, including plaque disrupting, agent. Any orally acceptable antiplaque agent can be used, including without limitation stannous, copper magnesium and strontium salts, dimethicone copolyols such as cetyl dimethicone copolyol papam, glucoamylase and glucose oxidase. One or more antiplaque agents are optionally present in an antiplaque effective total amount.

[0059] In a still further embodiment a composition useful according to the invention comprises, in addition to components (i) (ii) and (iii) above, at least one anti inflammatory agent. Any orally acceptable anti inflammatory agent can be used, including without limitation steroidal agents such as flucinolone and hydrocortisone, and nonsteroidal agents (NSAIDs) such as ketorolac, flurbiprofen, ibuprofen, naproxen, indomethacin, diclofenac etodolac indomethacin, sulindac tolmetin, ketoprofen fenoprofen, piroxicam nabumetone, aspirin, diflunisal meclofenamate, mefenamic acid, oxyphenbutazone and phenylbutazone. One or more anti inflammatory agents are optionally present in an anti inflammatory effective amount.

[0060] In a still further embodiment a composition useful according to the invention comprises, in addition to components (i), (ii) and (iii) above at least one desensitizing agent. Potassium salts such as potassium nitrate are illustratively useful in this regard, as is sodium nitrate. Alternatively or in addition a local or systemic analgesic such as aspirin codeine, acetaminophen, sodium salicylate or triethanolamine salicylate can be used. One or more desensitizing agents and/or analgesics are optionally present in a desensitizing and/or analgesic effective amount.

[0061] In a still further embodiment a composition useful according to the invention comprises, in addition to components (i) (ii) and (iii) above, at least one nutrient. Suitable nutrients include vitamins minerals and amino acids.

[0062] Among useful carriers for optional inclusion in a composition useful according to the invention are diluents, abrasives, bicarbonate salts, pH modifying agents, surfactants, foam modulators, thickening agents, viscosity modifiers, humectants, sweeteners flavorants and colorants. One carrier material or more than one carrier material of the same or different classes, can optionally be present. Carriers should be selected for compatibility with each other and with other ingredients of the composition.

[0063] In one embodiment a composition useful according to the invention comprises, in addition to components (i) (ii) and (iii) above, at least one diluent, for example water

[0064] In a further embodiment a composition useful according to the invention comprises, in addition to components (i) (ii) and (iii) above, at least one abrasive, useful for example as a polishing agent. Any orally acceptable abrasive can be used, but type, fineness (particle size) and amount of abrasive should be selected so that tooth enamel is not excessively abraded in normal use of the composition. Suitable abrasives include without limitation silica, for example in the form of silica gel hydrated silica or precipitated silica, alumina, insoluble phosphates calcium carbonate, resinous abrasives such as urea formaldehyde condensation products and the like. Among insoluble phosphates useful as abrasives are orthophosphates polymetaphosphates and pyrophosphates. Illustrative examples are dicalcium orthophosphate dihydrate calcium pyrophosphate, β -calcium pyrophosphate, tricalcium phosphate, calcium polymetaphosphate and insoluble sodium polymetaphosphate. One or more abrasives are optionally present in an abrasive effective total amount, typically about 5% to about 70% for example about 10% to about 50% or about 15% to about 30% by weight of the composition. Average particle size of an abrasive, if present, is generally about 0.1 to about 30 μm for example about 1 to about 20 μm or about 5 to about 15 μm .

[0065] In a particular embodiment the composition comprises one or more high cleaning silicas (HCS) to enhance whitening performance of the dentifrice by mechanically removing existing stain and debris from a dental surface by means of the HCS while inhibiting further accumulation of chemical stain by means of the phosphonate-containing compound, e.g. PVPA.

[0066] In a still further embodiment a composition useful according to the invention comprises, in addition to components (i), (ii) and (iii) above, at least one bicarbonate salt, useful for example to impart a "clean feel" to teeth and gums due to effervescence and release of carbon dioxide. Any orally acceptable bicarbonate can be used, including without limitation alkali metal bicarbonates such as sodium and potassium bicarbonates, ammonium bicarbonate and the like. One or more bicarbonate salts are optionally present in a total amount of 0.1% to about 50%, for example about 1% to about 20% by weight of the composition.

[0067] In a still further embodiment a composition useful according to the invention comprises, in addition to components (i) (ii) and (iii) above, at least one pH modifying agent. Such agents include acidifying agents to lower pH basifying agents to raise pH and buffering

agents to control pH within a desired range. For example one or more compounds selected from acidifying, basifying and buffering agents can be included to provide a pH of about 2 to about 10 or in various illustrative embodiments about 2 to about 8 about 3 to about 9 about 4 to about 8 about 5 to about 7 about 6 to about 10 about 7 to about 9 etc. Any orally acceptable pH modifying agent can be used, including without limitation carboxylic phosphoric and sulfonic acids, acid salts (e.g. monosodium citrate disodium citrate, monosodium malate, etc.), alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide, carbonates such as sodium carbonate, bicarbonates sesquicarbonates, borates, silicates, phosphates (e.g. monosodium phosphate, trisodium phosphate, pyrophosphate salts, etc.) imidazole and the like. One or more pH modifying agents are optionally present in a total amount effective to maintain the composition in an orally acceptable pH range.

[0068] In a still further embodiment a composition useful according to the invention comprises in addition to components (i) (ii) and (iii) above, at least one surfactant, useful for example to compatibilize other components of the composition and thereby provide enhanced stability to help in cleaning the dental surface through detergency and to provide foam upon agitation, e.g. during brushing. Any orally acceptable surfactant, most of which are anionic nonionic or amphoteric can be used. Suitable anionic surfactants include without limitation water-soluble salts of C₈₋₂₀ alkyl sulfates, sulfonated monoglycerides of C₈₋₂₀ fatty acids sarcosinates, taurates and the like. Illustrative examples of these and other classes include sodium lauryl sulfate, sodium coconut monoglyceride sulfonate, sodium lauryl sarcosinate, sodium lauryl isoeuthionate, sodium laureth carboxylate and sodium dodecyl benzenesulfonate. Suitable nonionic surfactants include without limitation poloxamers polyoxyethylene sorbitan esters, fatty alcohol ethoxylates alkylphenol ethoxylates, tertiary amine oxides tertiary phosphine oxides, dialkyl sulfoxides and the like. Suitable amphoteric surfactants include without limitation derivatives of C₈₋₂₀ aliphatic secondary and tertiary amines having an anionic group such as carboxylate, sulfate, sulfonate, phosphate or phosphonate. A suitable example is cocoamidopropyl betaine. One or more surfactants are optionally present in a total amount of about 0.01% to about 10% for example about 0.05% to about 5% or about 0.1% to about 2% by weight of the composition.

[0069] In a particular embodiment the composition comprises one or more surfactants, e.g. sodium lauryl sulfate, providing cleaning action. According to this embodiment, the

phosphonate-containing compound, *e.g.* PVPA can further enhance cleaning action provided by the surfactant alone

[0070] In a still further embodiment a composition useful according to the invention comprises, in addition to components (i), (ii) and (iii) above, at least one foam modulator useful for example to increase amount, thickness or stability of foam generated by the composition upon agitation. Any orally acceptable foam modulator can be used, including without limitation polyethylene glycols (PEGs) also known as polyoxyethylenes. High molecular weight PEGs are suitable, including those having an average molecular weight of about 200 000 to about 7 000 000 for example about 500 000 to about 5 000 000 or about 1 000 000 to about 2 500 000. One or more PEGs are optionally present in a total amount of about 0.1% to about 10%, for example about 0.2% to about 5% or about 0.25% to about 2% by weight of the composition.

[0071] In a still further embodiment a composition useful according to the invention comprises, in addition to components (i), (ii) and (iii) above, at least one thickening agent, useful for example to impart a desired consistency and/or mouth feel to the composition. Any orally acceptable thickening agent can be used, including without limitation carbomers, also known as carboxyvinyl polymers, carrageenans also known as Irish moss and more particularly *ι*-carrageenan (*iota*-carrageenan), cellulosic polymers such as hydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose (CMC) and salts thereof *e.g.* CMC sodium, natural gums such as karaya, xanthan, gum arabic and tragacanth, colloidal magnesium aluminum silicate, colloidal silica and the like. One or more thickening agents are optionally present in a total amount of about 0.01% to about 15% for example about 0.1% to about 10% or about 0.2% to about 5% by weight of the composition.

[0072] In a still further embodiment a composition useful according to the invention comprises in addition to components (i), (ii) and (iii) above at least one viscosity modifier useful for example to inhibit settling or separation of ingredients or to promote redispersibility upon agitation of a liquid composition. Any orally acceptable viscosity modifier can be used, including without limitation mineral oil, petrolatum, clays and organomodified clays, silica and the like. One or more viscosity modifiers are optionally present in a total amount of about 0.01% to about 10%, for example about 0.1% to about 5% by weight of the composition.

[0073] In a still further embodiment a composition useful according to the invention comprises, in addition to components (i), (ii) and (iii) above, at least one humectant, useful for

example to prevent hardening of a toothpaste upon exposure to air. Any orally acceptable humectant can be used, including without limitation polyhydric alcohols such as glycerin, sorbitol, xylitol or low molecular weight PEGs. Most humectants also function as sweeteners. One or more humectants are optionally present in a total amount of about 1% to about 50% for example about 2% to about 25% or about 5% to about 15% by weight of the composition.

[0074] In a still further embodiment a composition useful according to the invention comprises, in addition to components (i), (ii) and (iii) above, at least one sweetener useful for example to enhance taste of the composition. Any orally acceptable natural or artificial sweetener can be used, including without limitation dextrose, sucrose, maltose, dextrin, dried invert sugar, mannose, xylose, ribose, fructose, levulose, galactose, corn syrup (including high fructose corn syrup and corn syrup solids), partially hydrolyzed starch, hydrogenated starch hydrolysate, sorbitol, mannitol, xylitol, maltitol, isomalt, aspartame, neotame, saccharin and salts thereof, dipeptide-based intense sweeteners, cyclamates and the like. One or more sweeteners are optionally present in a total amount depending strongly on the particular sweetener(s) selected, but typically about 0.005% to about 5% by weight of the composition.

[0075] In a still further embodiment a composition useful according to the invention comprises, in addition to components (i), (ii) and (iii) above, at least one flavorant, useful for example to enhance taste of the composition. Any orally acceptable natural or synthetic flavorant can be used, including without limitation vanillin, sage, marjoram, parsley oil, spearmint oil, cinnamon oil, oil of wintergreen (methylsalicylate), peppermint oil, clove oil, bay oil, anise oil, eucalyptus oil, citrus oils, fruit oils and essences including those derived from lemon, orange, lime, grapefruit, apricot, banana, grape, apple, strawberry, cherry, pineapple, etc. bean and nut-derived flavors such as coffee, cocoa, cola, peanut, almond, etc. adsorbed and encapsulated flavorants and the like. Also encompassed within flavorants herein are ingredients that provide fragrance and/or other sensory effect in the mouth, including cooling or warming effects. Such ingredients illustratively include menthol, menthyl acetate, menthyl lactate, camphor, eucalyptus oil, eucalyptol, anethole, eugenol, cassia, oxanone, α -irisonone, propenyl, guaithol, thymol, linalool, benzaldehyde, cinnamaldehyde, N-ethyl *p*-menthan-3-carboxamine, N,2,3-trimethyl-2-isopropylbutanamide, 3-(1-menthoxy)-propane-1,2-diol, cinnamaldehyde, glycerol acetal (CGA), menthone, glycerol acetal (MGA) and the like. One or more flavorants are optionally present in a total amount of about 0.01% to about 5%, for example about 0.1% to

about 2.5% by weight of the composition.

[0076] In a still further embodiment a composition useful according to the invention comprises in addition to components (i) (ii) and (iii) above, at least one colorant. Colorants herein include pigments, dyes, lakes and agents imparting a particular luster or reflectivity such as pearling agents. A colorant can serve a number of functions, including for example to provide a white or light-colored coating on a dental surface, to act as an indicator of locations on a dental surface that have been effectively contacted by the composition, and/or to modify appearance, in particular color and/or opacity of the composition to enhance attractiveness to the consumer. Any orally acceptable colorant can be used, including without limitation talc, mica, magnesium carbonate, calcium carbonate, magnesium silicate, magnesium aluminum silicate, silica, titanium dioxide, zinc oxide, red, yellow, brown and black iron oxides, ferric ammonium ferrocyanide, manganese violet, ultramarine, titanated mica, bismuth oxychloride and the like. One or more colorants are optionally present in a total amount of about 0.001% to about 20%, for example about 0.01% to about 10% or about 0.1% to about 5% by weight of the composition.

[0077] In particular illustrative embodiments a dentifrice composition of the invention comprises, in addition to PVPA, triclosan and PVME/MA, one or more of the following ingredients:

- hydrated silica,
- glycerin
- carrageenan
- sorbitol
- sodium CMC
- sodium fluoride,
- sodium lauryl sulfate
- sodium saccharin and
- titanium dioxide.

[0078] Degree of staining or stain inhibition on a dental surface can be observed visually, for example with the aid of color comparison charts, gauges or shade guides, e.g. as described by Browning (2003), *Journal of Esthetic Restorative Dentistry* 15 Supp 1 S13-S20 incorporated herein by reference.

[0079] Alternatively, staining or inhibition thereof can be measured by colorimetry using

any suitable instrument such as a Minolta Chromameter e.g. model CR 321 (Minolta Corp Ramsey NJ). The instrument can be programmed for example, to measure Hunter Lab values or L*a*b* values according to the standard established by the International Committee of Illumination (CIE). The L*a*b* system provides a numerical representation of three-dimensional color space where L* represents a lightness axis, a* represents a red green axis and b* represents a yellow blue axis. The L* and b* axes are typically of greatest applicability to tooth stain inhibition, which can be measured as increase in whiteness relative to an untreated surface. Increase in whiteness can be computed from differences in L*, a* and b* values between untreated and treated surfaces. A useful parameter is ΔE^* calculated as the square root of the sum of the squares of differences in L*, a* and b* values, using the formula

$$\Delta E^* = [(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]^{1/2}$$

A higher value of ΔE^* indicates greater increase in whiteness.

[0080] Evaluation of effectiveness of stain inhibition treatments of the invention can be made, for example, in clinical studies using human volunteers, or *in vivo* in animals, conducted according to appropriate protocols.

[0081] Suitable *in vitro* protocols are also available for evaluation of stain inhibition treatments, including those described in Examples herein and in published literature. See for example Stookey *et al* (1982) *Journal of Dental Research* 61(11) 1236-1239 and Rice *et al* (2001), *Journal of Clinical Dentistry* 12(2), 34-37 both incorporated herein by reference.

[0082] The invention can further be understood by reference to the following nonlimiting example.

EXAMPLE

[0083] Toothpaste compositions were prepared having ingredients as shown in Table 1. The compositions were similar except for the presence or absence of PVPA. The glycerin, carboxymethylcellulose sodium, propylene glycol and *ι*-carrageenan were mixed together for at least about 5 minutes. The sorbitol, water, titanium dioxide, sodium saccharin and sodium fluoride were then added and the resulting mixture was heated to 60-71°C with mixing for at least about 15 minutes. The Gantrez™ S-97 (PVME/MA), PVPA (if included) and sodium hydroxide were then added with mixing for at least about 5 minutes. The hydrated silica was then added and mixing continued for at least about 15 minutes under vacuum. Finally the triclosan, sodium lauryl sulfate and flavorant were added and mixing continued under vacuum.

for at least a further 10 minutes

Table 1. Composition of toothpastes with and without PVPA

Ingredient	Weight %	
	- PVPA	+ PVPA
water	15.28	11.49
sodium fluoride	0.24	0.24
sodium saccharin	0.30	0.30
glycerin	20.00	20.00
sodium CMC	1.10	1.10
propylene glycol	0.50	0.50
t-carrageenan	0.40	0.40
sorbitol, 70% in water	20.85	20.85
titanium dioxide	0.75	0.75
Gantrez™ S 97, 13% in water	15.00	15.00
PVPA, 32% in water	0.00	2.99
sodium hydroxide, 50% in water	1.20	2.00
hydrated silicas	21.50	21.50
triclosan	0.30	0.30
flavor	1.00	1.00
sodium lauryl sulfate powder	1.50	1.50

[0084] The PVPA used in this example had a weight average molecular weight of 8 000

[0085] To verify that antibacterial activity of the triclosan as enhanced by PVME/MA, was not adversely affected by PVPA, the compositions of Example 1 with and without PVPA were each compared with a standard toothpaste (Colgate® Dental Cream) for antibacterial effect using a chemostat as described for example by Herles *et al* (1994) *J Dent. Res* 73(11), 1748–1755 incorporated herein by reference. Results are shown in Table 2

Table 2 Antibacterial efficacy of toothpastes with and without PVPA

Toothpaste	% Bacterial Reduction
- PVPA	36.7
+ PVPA	46.3

[0086] The difference in antibacterial activity shown in Table 2 was not statistically significant. The data show that adding PVPA to a dentifrice containing triclosan and PVME/MA does not impair the antibacterial action of the dentifrice.

[0087] Relative effectiveness of the compositions of this example with and without PVPA in inhibition of staining of a dental surface, and in cleaning of a stained dental surface, was

determined by the following procedure, adapted from Baig *et al* (2002), *op. cit*

- 1 Human saliva, kept on ice until needed, was centrifuged at 10 000 rpm for 10 minutes at room temperature. The supernatant was collected and kept on ice until needed.
- 2 Disks of synthetic hydroxyapatite (SHAP to simulate a natural dental surface) were rinsed in water, blotted and allowed to air-dry. Their color parameters on the L*a*b* system as established by CIE was measured using a Minolta CR 321 chromameter.
- 3 The SHAP disks were then placed in a 17 x 100 mm polystyrene test tube, one disk per tube, and 2 ml of saliva supernatant was added to each disk. The test tubes were incubated in a shaker bath at 37°C overnight.
- 4 The disks were removed from the saliva supernatant, rinsed in water and blotted dry and were then returned to the test tubes.
- 5 A slurry was prepared of the toothpaste composition at a 1:10 dilution in water and 2 ml of the slurry was added to each disk, followed by incubation in the shaker bath at 37°C for 5 minutes.
- 6 The disks were removed from the toothpaste slurry, rinsed in water and blotted dry and were then returned to the test tubes.
- 7 A staining cycle was then applied to the disks, each step in the cycle involving incubation in the shaker bath at 37°C for the time period shown, followed by washing three times with water.

saliva	20 minutes
0.12% chlorhexidine rinse (Periogard®)	1 minute
saliva	20 minutes
instant coffee	15 minutes
- 8 The staining cycle was repeated for a total of three cycles.
- 9 A further 2 ml of the toothpaste slurry was added to each disk, followed by incubation in the shaker bath at 37°C for 5 minutes.
- 10 The disks were rinsed in water, blotted dry and allowed to air dry. A further measurement of color parameters was obtained.

[0088] Inhibition of chemical staining was determined as ΔL^* and ΔE^* in each case.

measuring the difference before and after the entire procedure described above ΔL^* was reported as an absolute value (i.e. a reduction in the value of L^* was reported as a positive number) A lower value of ΔL^* (absolute) and ΔE^* is indicative of greater inhibition of staining, i.e. greater stain resistance of the treated surface and thus enhanced anti staining performance of the toothpaste. Results are shown in Table 3

Table 3. Anti-staining performance of toothpastes with and without PVPA

Toothpaste	ΔL^*	ΔE^*
- PVPA	19.18	20.87
+ PVPA	7.64	8.37

[0089] The toothpaste containing PVPA exhibited significantly lower values of ΔL^* (absolute) and ΔE^* than the comparative toothpaste lacking PVPA. This result demonstrates a high degree of effectiveness of PVPA as a toothpaste ingredient in inhibiting staining of dental surfaces.

[0090] Chemical cleaning action was determined as ΔL^* and ΔE^* in each case measuring the difference before and after the post-staining toothpaste treatment as described above. A higher value of ΔL^* and ΔE^* is indicative of greater chemical cleaning action of the toothpaste. Results are shown in Table 4.

Table 3. Chemical cleaning action of toothpastes with and without PVPA

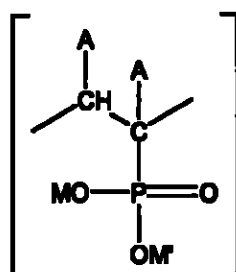
Toothpaste	ΔL^*	ΔE^*
water (control)	1.90	5.00
- PVPA	9.06	13.02
+ PVPA	15.67	20.23

[0091] The toothpaste containing PVPA exhibited significantly higher values of ΔL^* and ΔE^* than the comparative toothpaste lacking PVPA. This result demonstrates that PVPA enhances the cleaning action of a toothpaste containing sodium lauryl sulfate as a surfactant.

WHAT IS CLAIMED IS

1 A dentifrice composition comprising

- (i) an anti staining effective amount of an orally acceptable phosphonate-containing polymer or copolymer that comprises a plurality of monomeric groups of formula

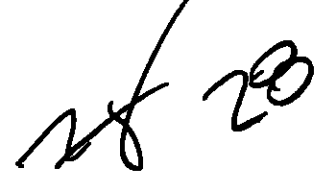


wherein

- (a) one of A and A is hydrogen and the other is a moiety $(X)_n(R)_m$
- (b) n in individual such moieties is independently 0 or 1
- (c) linking groups X if present independently comprise an oxygen, sulfur, nitrogen, phosphorus or silicon atom,
- (d) where n is 0, m is 1 and where n is 1, m is independently an integer from 1 to 3 as determined by X,
- (e) terminal groups R are independently hydrogen or C_{1-18} organic radicals and
- (f) M and M are independently selected from hydrogen, alkali metal and ammonium

said polymer or copolymer having an average molecular weight of at least about 1 000

- (ii) an antibacterial effective amount of an orally acceptable halogenated diphenylether antibacterial agent, and
 - (iii) an antibacterial enhancing effective amount of an orally acceptable polyvinylmethylether/maleic anhydride copolymer
- 2 The composition of Claim 1 wherein the phosphonate-containing compound has an average molecular weight of about 1 000 to about 100 000
- 3 The composition of Claim 1 wherein the phosphonate-containing compound has an average molecular weight of about 3,500 to about 30 000

- 
- 4 The composition of Claim 1 wherein the phosphonate-containing compound has an average molecular weight of about 6 000 to about 16,000
 - 5 The composition of Claim 1 wherein the phosphonate-containing polymer or copolymer is a polyvinylphosphonate that is a homopolymer of vinylphosphonic acid, or a salt or partial salt thereof
 - 6 The composition of Claim 5 that comprises said polyvinylphosphonate in a polyvinylphosphonic acid equivalent amount of about 0.1% to about 10% by weight.
 - 7 The composition of Claim 5 that comprises said polyvinylphosphonate in a polyvinylphosphonic acid equivalent amount of about 0.5% to about 5% by weight.
 - 8 The composition of Claim 1 wherein the halogenated diphenylether compound is triclosan
 - 9 The composition of Claim 1 wherein the halogenated diphenylether compound is present in an amount of about 0.1% to about 10% by weight
 - 10 The composition of Claim 1 wherein the halogenated diphenylether compound is present in an amount of about 0.5% to about 5% by weight.
 - 11 The composition of Claim 1 wherein the polyvinylmethylether/maleic anhydride copolymer has a methyl vinyl ether to maleic anhydride ratio of about 1.4 to about 4.1
 - 12 The composition of Claim 1 wherein the polyvinylmethylether/maleic anhydride copolymer has an average molecular weight of about 30 000 to about 1 000 000
 - 13 The composition of Claim 1 wherein the polyvinylmethylether/maleic anhydride copolymer is present in an amount of about 0.1% to about 20% by weight.
 - 14 The composition of Claim 1 wherein the polyvinylmethylether/maleic anhydride copolymer is present in an amount of about 0.5% to about 10% by weight
 - 15 The composition of Claim 1 further comprising at least one ingredient selected from the group consisting of whitening agents, anticalculus agents fluoride ion sources stannous ion sources, zinc ion sources, antimicrobial agents additional to the halogenated diphenylether antibacterial agent, antioxidants malagoues breath freshening agents, antiplaque agents, anti inflammatory agents desensitizing agents, analgesics, nutrients, diluents, abrasives, bicarbonate salts, pH modifying agents, surfactants, foam modulators

28 29

thickening agents viscosity modifiers, humectants, sweeteners flavorants and colorants

- 16 The composition of Claim 1 further comprising a high-cleaning silica
- 17 The composition of Claim 1 further comprising sodium lauryl sulfate
- 18 The composition of Claim 1 that is a toothpaste
- 19 A method of treating and/or preventing dental plaque and/or chemical stains on a dental surface, the method comprising applying the dentifrice composition of Claim 1 to the surface
- 20 The method of Claim 19 wherein the dentifrice composition is applied to the dental surface by brushing.

20 30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/019415

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K7/16		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal WPI Data		
C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FR 2 809 617 A (RHODIA CHIMIE) 7 December 2001 (2001-12-07) page 1 line 1 - line 18 claims 1 5-7 9 10 16 examples	1-20
Y	US 5 294 431 A (GAFFAR ET AL) 15 March 1994 (1994-03-15) claims 1-4 18 22-24 examples	1-20
Y	US 5 032 386 A (GAFFAR ET AL) 16 July 1991 (1991-07-16) cited in the application claims 1-8 examples	1-20
Y	GB 1 372 199 A (COLGATE-PALMOLIVE CO) 30 October 1974 (1974-10-30) cited in the application the whole document	1-20
----- -/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
Special categories of cited documents A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance E earlier document but published on or after the international filing date L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art A document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 September 2005		Date of mailing of the international search report 06/10/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5618 Patentplan 2 NL 2280 HV Rijswijk Tel. (+31 70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31 70) 340-3018		Authorized officer Krattinger B

2/ 31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/019415

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 042 679 A (GAFFAR ET AL) 16 August 1977 (1977-08-16) column 2 line 51 - column 4 line 56	1-20

32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/019415

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons.

- 1 ☒ Claims Nos. 19-20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority namely
Although claims 19-20 are directed to a method of treatment of the human/animal body the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition
- 2 ☐ Claims Nos.
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out specifically
3. ☐ Claims Nos.
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows

- 1 ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
- 2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee this Authority did not invite payment of any additional fee.
- 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos
- 4 ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2005/019415

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
FR 2809617	A	07-12-2001	AU	7418201 A	17-12-2001
			WO	0193820 A1	13-12-2001
US 5294431	A	15-03-1994	US	5188821 A	23-02-1993
US 5032386	A	16-07-1991	CA	2006706 A1	29-06-1990
			EG	19193 A	31-03-1996
GB 1372199	A	30-10-1974	AT	312168 B	27-12-1973
			AU	470321 B2	11-03-1976
			AU	3558471 A	17-05-1973
			BE	775494 A1	16-03-1972
			DE	2156491 A1	31-05-1972
			DK	129385 B	07-10-1974
			FR	2115200 A5	07-07-1972
			IE	35814 B1	26-05-1976
			IT	988040 B	10-04-1975
			NL	7116010 A	24-05-1972
			SE	381988 B	12-01-1976
			ZA	7107486 A	27-06-1973
			ZM	16471 A1	23-07-1973
US 4042679	A	16-08-1977	US	4098880 A	04-07-1978
			US	4100270 A	11-07-1978
			US	4123512 A	31-10-1978
			US	4102993 A	25-07-1978

PATENT COOPERATION TREATY

34

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To

PCT

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis 1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION

International application No
PCT/US2005/018415

International filing date (day/month/year)
02 06 2005

Priority date (day/month/year)
02.06.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K7/18

Applicant
COLGATE PALMOLIVE COMPANY

1 This opinion contains indications relating to the following items

- ☒ Box No I Basis of the opinion
- ☐ 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 Rule 43bis 1(a)(i) 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

2 FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") However this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 86 1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered

If this opinion is as provided above considered to be a written opinion of the IPEA the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together where appropriate with amendments before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date whichever expires later

For further options, see Form PCT/ISA/220

3 For further details, see notes to Form PCT/ISA/220

Name and mailing address of the ISA

Authorized Officer



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 0 Tx 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 4465

Krattinger B

Telephone No. +49 89 2399-8550



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/US2005/019415

Box No 1 Basis of the opinion

- 1 With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
- 2 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention this opinion has been established on the basis of
 - a type of material
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b format of material
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c time of filing/furnishing
 - ☐ contained in the international application as filed
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search
- 3 ☐ In addition in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed as appropriate were furnished
- 4 Additional comments

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/US2005/019415

**Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and Industrial
applicability**

The questions whether the claimed invention appears to be novel to involve an inventive step (to be non obvious) or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos 19 20

because

☐ the said international application or the said claims Nos relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*)

☐ the description claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)

☐ the claims or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos 19 20

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing if in computer readable form only do not comply with the technical requirements provided for in Annex C bis of the Administrative Instructions

☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/US2005/019415

34 37

**Box No V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty Inventive step or
Industrial applicability citations and explanations supporting such statement**

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	1 20
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	
	No	Claims	1 20
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1 18
	No	Claims	no opinion

2 Citations and explanations

see separate sheet

Box No VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted

see separate sheet

Box No VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims description and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description are made

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/US2005/019415

Re Item III

Non establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability

Claims 19 20 relate to subject matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67 1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

For the assessment of the present claims 19 20 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D0 FR A 2 809 617

D2 US A 5 294 431

D3 US A 5 032 386 cited in the application

D4 GB A 1 372 1909 cited in the application

D5 US A-4 042 679

None of the documents D1-D5 discloses a composition comprising the three following ingredients: a phosphonate-containing polymer or copolymer as defined in claim 1, a halogenated diphenylether antibacterial agent and PVME/MA copolymer.

Thus, the subject matter of claims 1-20 is novel (Art. 33(2) EPC).

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/US2005/019415

However the subject matter of claims 1-20 does not involve an inventive step (Art 33(3) EPC)

Documents D1, D2 and D3 can be both considered as closest prior art. They disclose an improved anti-plaque action when halogenated diphenylether antibacterial agent, namely triclosan, is associated to PVME/MA or polyphosphonic acid polymers or copolymers (D1: page 1, lines 1-19, 23-34; examples; D2: examples 1-2; and column 15, lines 36-47).

Thus the problem to be solved by the present invention is the provision of an alternative anti-plaque oral compositions based on halogenated diphenylether antibacterial agent.

The prior art D1, D2 and D3 show an improvement of the bactericide properties of triclosan by addition of PVME/MA or polyphosphonic acid polymers or copolymers, i.e. an improvement of the anti-plaque effect; thus the addition of both types of polymers together to triclosan also logically leads to an improvement of the bactericide properties of triclosan and an improvement in the reduction of plaque.

According to D4 and D5, polyphosphonate, for example PVPA, contributes to the reduction of stains on enamel (D4: page 4, right-hand side, lines 90-113; D5: column 2, lines 51 to column 4, line 56).

Thus the effects of the present composition are predictable in view of the content of D1, D5 and the claimed matter does not involve an inventive step.

Re Item VII

Certain defects in the International application

No support can be found for the subject matter of claims 3-7 (Art. 6 PCT).

Re Item VIII

Certain observations on the International application

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1 and D2 is not mentioned in the description, nor are this/these document/s identified therein.

~~SD~~ 40

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No
PCT/US2005/019415

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
15 de diciembre de 2005 (15.12.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/117821 A1

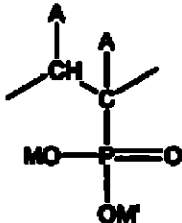
(51) Clasificación Internacional de Patentes A61K 7/16
(21) Numero de Solicitud Internacional
PCT/US2005/019415
(22) Fecha de Presentación Internacional
2 de Junio de 2005 (02.06.2005)
(25) Lenguaje de entrega Inglés
(26) Lenguaje de Publicación Inglés
(30) Datos de la Prioridad
10/859,264 2 de Junio de 2004 (02.06.2004) EU

(74) Agente BULLOCK, Kristyne A. COLGATE-
PALMOLIVE COMPANY 909 River Road Piscataway
New Jersey 08855 (EU)
(81) Estados Designados (a menos que se indique lo
contrario, para todo tipo de protección nacional
disponible) AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG
BR BW BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE
DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH
GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KM KP KR
KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN
MW MX MZ NA NG NI NO NZ OM PG PH PL
PT RO RU SC SD SE SG SK SL SM SY TJ TM
TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM
ZW
(84) Estados Designados (a menos que se indique lo
contrario, para todo tipo de protección regional
disponible) ARIPO (BW GH GM KE LS MW MZ,
NA SD SL SZ TZ UG ZM ZW), Euroasiática (AM
AZ BY KG KZ MD RU TJ TM), Europea (AT BE
BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE
IS IT LT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR)
OAPI (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML
MR NE SN TD TG)

(71) Solicitante (para todos los Estados designados
menos los Estados Unidos) COLGATE-
PALMOLIVE COMPANY [EU/EU] 300 Park
Avenue New York, New York 10022 (EU)
(72) Inventores a
(75) Inventores/Solicitantes (solo para los Estados
Unidos) MILANOVICH Nebojsa [EU EU] 272
Dochery Place Somerset, New Jersey 08873 (EU).
GAFFAR Abdul [EU/EU] 89 Carter Road
Princeton New Jersey 08540 (EU). PRENCIPE,
Michael [EU EU] 39 Spruce Street, West
Windsor New Jersey 08550 (EU). BOYD Thomas
[EU EU] 226 High Street, Metuchen New Jersey
08840 (EU)

Declaraciones bajo la Regla 4.17
— referente al derecho por parte del solicitante de
solicitar y de ser concedido la patente (Regla
4.17 (II)) para todas las designaciones
— referente al derecho del solicitante de reivindicar
prioridad de una solicitud anterior (Regla 4.17
(III)) para todas las designaciones
Publicado
— Con el informe de búsqueda internacional
— Antes de la expiración del tiempo límite para enmendar
las reivindicaciones
Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a
las "Notas de guía sobre Códigos y Abreviaturas que
aparecen al comienzo de cada edición de la Gaceta del PCT"

(54) Título DENTIFRICO ANTIBACTERIANO ANTIMANCHAS



(I)

(57) Resumen Un dentífrico antimanchas antibacteriano compuesto por una cantidad efectiva antimanchas de un polímero o copolímero oralmente aceptable que comprende una pluralidad de grupos monoméricos de fórmula (I) los cuales uno de A y A es hidrógeno y el otro es una porción (X)_n(R)_m (b) n individualmente dichas porciones son 0 o 1 (c) grupos de enlace X si presentes independientemente comprenden un átomo de oxígeno azufre nitrógeno fósforo o silicio (d) donde n es 0 m es 1 y donde n es 1 m es independientemente un número entero de 1 a 3 como X lo determina (e) grupos terminales R son independientemente radicales orgánicos de hidrógeno o C₁₋₁₈ y (f) M y M se escogen independientemente entre hidrógeno metal alcali y amonio dicho polímero y copolímero teniendo un peso molecular promedio de por lo menos 1 000 aproximadamente El dentífrico también comprende una cantidad efectiva antibacteriano de un agente antibacteriano oralmente aceptado halogenado difenileter y una cantidad efectiva realzadora antibacteriano oralmente aceptable de un copolímero polivinilmetileter /maléico anhídrido

42

20729

DENTÍFRICO ANTIBACTERIANO ANTIMANCHAS**CAMPO**

La presente invención se refiere a métodos y composiciones para el cuidado de los dientes más particularmente los métodos y composiciones con actividad antimanchas y antibacteriana útil

ANTECEDENTES

Es sabido que en un dentífrico se proveen, como ingredientes antibacterianos, por ejemplo antiplaca, un agente antibacteriano éter difenílico halogenado tal como triclosano (éter 2 4 4 -triclora-2 -hidroxidifenílico) en una cantidad efectiva como antiplaca y un policarboxilato polimérico aniónico sintético, en particular un copolímero de éter polivinilmetílico/anhídrido maleico (PVME/MA) como por ejemplo los disponibles de la marca GantrezTM de ISP Wayne, NJ Ver por ejemplo la patente de los Estados Unidos N ° 4 894.220 de Nabi & Gaffar, en donde se establece que un policarboxilato polimérico aniónico sintético es efectiva para mejorar la administración y la retención sobre la superficie dentaria de un agente antibacteriano

Sería conveniente combinar en un único dentífrico un agente antibacteriano éter difenílico halogenado, como se mejora con el uso de un copolímero PVME/MA con un agente para prevenir las manchas químicas de los dientes Se sabe que los polifosfatos tales como hexametafosfato de sodio son eficaces en la prevención de las manchas químicas (ver Baig et al (2002) *J Clin Dent*, 13(1) 19-24) Sin embargo se presenta una dificultad al coformular un polifosfato con un éter difenílico halogenado tal

43

como triclosano, debido a la incompatibilidad química de estos ingredientes que conduce a la pérdida de la eficacia antibacteriana

Un abordaje podría consistir en proveer un dentífrico de componente dual con, por ejemplo un agente antibacteriano éter difenílico halogenado y un copolímero PVME/MA en un primer componente y un agente polifosfato de prevención de manchas en un segundo componente del dentífrico. Los dos componentes el primero con beneficio antibacteriano por ejemplo, antiplaca, y el segundo con beneficio antimancha se pueden mantener físicamente separados hasta que se dispensan para el uso. Sin embargo a fin de minimizar costos e inconvenientes, en general es preferible formular todos los ingredientes de interés en una única composición homogénea con beneficios múltiples.

En consecuencia, una composición de componente único para el cuidado de los dientes que provea eficacia antibacteriana y antimanchas representaría un útil adelanto en el arte siempre que se demuestre que el agente antimanchas no afecte la actividad antibacteriana del o de los agentes antibacterianos.

Es sabido que se combinan un dentífrico de componente único un agente antibacteriano éter difenílico halogenado tal como triclosano con un polímero de ácido fosfónico. Por ejemplo en la patente de los Estados Unidos N° 5 032 386 de Gaffar et al se establece que dichos polímeros, incluso por ejemplo poli(1-fosfonopropeno) y poli(ácido β -estirenofosfónico) pueden mejorar la administración de un agente antibacteriano sobre las superficies orales.

44

La patente de los Estados Unidos N° 5 296 214 de Gaffar describe polivinilfosfonatos con un peso molecular promedio de aproximadamente 1 000 a aproximadamente 1 000 000 como ingredientes de productos para el cuidado oral a fin de mejorar la aplicación de agentes antibacterianos a superficies orales

También se han descrito los polivinilfosfonatos como inhibidores de hidrólisis salival de agentes polifosfato anticálculos (ver por ejemplo la patente de los Estados Unidos N° 5 094 844 de Gaffar et al)

También se han descrito polivinilfosfonatos como agentes anticálculos *per se* (ver por ejemplo, la patente de los Estados Unidos N° 3 429 963 de Shedlovsky)

En la patente de los Estados Unidos N° 4 816 245 de Gaffar se describe un método para inhibir placa dentaria y gingivitis mediante una composición que comprende un polivinilfosfonato con un valor de peso molecular promedio de aproximadamente 4 000 a 9 100

En la patente británica N° 1 372 199 de Colgate-Palmolive Company se informó que el polifosfonato monosódico de polietileno con un promedio de un grupo fosfonato cada 6-7 átomos de carbono en la cadena de polietileno se absorbe con fuerza sobre el esmalte dentario , por lo que resulta en una inhibición de la adhesión bacteriana y en crecimiento sobre las superficies tratadas Se dice que otros 'materiales adecuados incluyen 'vinilfosfonato de sodio homopolimérico (P M 20 000)

La patente de los Estados Unidos N° 6 509 007 de Rajaiiah et al describe una composición para el cuidado oral que comprende polibuteno y uno o una combinación de compuestos activos para el cuidado oral que

45

pueden incluir un agente anticálculos por ejemplo un polivinilfosfonato y/o un agente antibacteriano por ejemplo triclosano

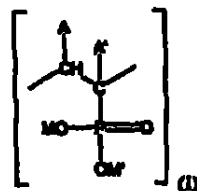
Las patentes y publicaciones antes citadas se incorporan a la presente como referencia.

SÍNTESIS

Sorprendentemente se descubrió ahora que ciertos polímeros y copolímeros que comprenden grupos monoméricos que contienen fosfonato son eficaces en la inhibición de la formación de manchas químicas sobre las superficies de los dientes. Además, dichos polímeros y copolímeros exhiben mayor compatibilidad con un agente antibacteriano éter difenílico halogenado, por ejemplo en presencia de un agente antibacteriano mejorado tal como PVME/MA, en comparación con los agentes antimanchas en base a polifosfato conocidos.

En consecuencia, ahora se provee un dentífrico que comprende

(i) una cantidad efectiva de un copolímero oralmente aceptable que comprende una pluralidad de grupos monoméricos de la fórmula (I)



en donde

- (a) uno de A y A' es hidrógeno y el otro es un residuo $(X)_n(R)_m$
- (b) n en cada uno de estos residuos es independientemente 0 ó 1
- (c) si están presentes los grupos ligadores X comprenden independientemente un átomo de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio,

46 46

(d) en donde n es 0 m es 1 y donde n es 1, m es independientemente un entero de 1 a 3 segun se determine en X ,

(e) los grupos terminales R son independientemente hidrógeno o radicales orgánicos C_{1-18} y

(f) M y M' se seleccionan independientemente de hidrógeno metal alcalino y amonio,

donde dicho polímero o copolímero tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 1 000

(ii) una cantidad efectiva como antibacteriano de un agente antibacteriano éter difenílico halogenado oralmente aceptable y

(iii) una cantidad efectiva como mejorador antibacteriano de un copolímero PVME/MA oralmente aceptable

Opcionalmente se puede incluir en el dentífrico uno o más agentes de cuidado oral por ejemplo un agente limpiador tal como un abrasivo y/o un agente tensioactivo

En otra forma de realización se provee un método para tratar y/o prevenir la placa dentaria y/o manchas químicas en una superficie dentaria en donde el método comprende la aplicación de un dentífrico como se describió antes sobre la superficie por ejemplo por cepillado

Una ventaja ilustrativa de un dentífrico como se provee en la presente consiste en que puede ser adecuado para la formulación como dentífrico de componente único debido a la compatibilidad del compuesto que contiene fosfonato con un agente antibacteriano En contraste cuando los agentes antibacteriano y antimancha son incompatibles como en el caso de un agente antibacteriano éter difenílico halogenado y un agente

antimanchas polifosfato, generalmente es necesario segregar estos agentes en componentes separados del dentífrico, por ejemplo mediante un contenedor de cámara dual por lo que se incurre en mayores costos e inconvenientes

Se logran otras ventajas con los dentífricos representativos de las particulares formas de realización de la invención, como se destaca a continuación

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Una 'mancha química' en la presente es una decoloración de una superficie dentaria causada por adsorción o absorción de un agente coloreado sobre o dentro de la superficie, o causada por reacción química de un material de la superficie dentaria (por ejemplo esmalte dentario) con un agente coloreado o no coloreado que entra en contacto con la superficie

"Manchado químico" significa en la presente formación y/o desarrollo de una mancha química

'Inhibición del manchado químico como objeto o resultado de tratamiento significa en la presente reducción o prevención de manchas que de otro modo se formarían o desarrollarían con posterioridad al tiempo de tratamiento. Dicha inhibición puede variar de una reducción pequeña, pero observable o mensurable hasta la completa prevención de manchado posterior, por comparación con una superficie dentaria no tratada o tratada con placebo

En la presente una superficie dentaria es la superficie de un diente natural o la superficie dura de un diente artificial tal como corona, cápsula, relleno puente, implante dentario o similares

48

Un compuesto o composición oralmente aceptable es el que no causa daño a un mamífero en las cantidades descritas en la presente cuando se retiene en la boca sin tragar durante un periodo suficiente para permitir el efectivo contacto con la superficie dentaria, como se requiere en la presente. En general dicho compuesto o composición no causa daño aunque se trague sin querer.

"Peso molecular promedio" significa en la presente un peso promedio en oposición a un promedio en números salvo cuando se establezca expresamente el peso molecular promedio en número. Se puede determinar el peso molecular promedio en peso (PMp) por ejemplo mediante técnicas de dispersión de la luz, dispersión de neutrones en ángulo pequeño (SANS) o velocidad de sedimentación. El peso molecular promedio en número (PMn) se puede determinar por ejemplo mediante técnicas que incluyen cromatografía por permeación de gel, osmometría, titulación de grupo final o propiedades coligativas.

Los dentífricos incluyen sin limitaciones pastas dentales, geles y polvos.

El método de la invención es aplicable a superficies dentarias de mamíferos no humanos tales como animales de compañía (por ejemplo perros y gatos), además de humanos. En una forma de realización la superficie dentaria es una superficie de un diente natural de un mamífero por ejemplo un humano.

Cuando la superficie dentaria está sustancialmente libre de manchas químicas, el presente método es efectivo en la inhibición de la formación y el desarrollo de nuevas manchas químicas como puede ocurrir, por

49

49

ejemplo, por el uso oral de productos del tabaco (por ejemplo fumar) o por tomar té o café después del tratamiento de acuerdo con el método. Cuando la superficie dentaria ya presenta cierto grado de manchado químico el presente método es efectivo para inhibir el posterior desarrollo de la mancha existente. En algunas formas de realización, por ejemplo cuando el dentífrico comprende un agente blanqueador dentario tal como un peróxido el presente método puede eliminar en forma parcial o total una mancha química existente además de inhibir el manchado posterior.

En una forma de realización, el método también comprende tras aplicar el dentífrico a la superficie dentaria exponer la superficie a un material que induce la formación de manchas químicas tal como un producto de tabaco, café o té. El manchado químico que se produce por la exposición en esta forma de realización es inhibida por el contacto previo de la superficie dentaria con el dentífrico.

Es deseable, de acuerdo con el presente método cepillar la superficie dentaria con el dentífrico durante un periodo suficiente para proveer efectiva inhibición del manchado químico debido al compuesto que contiene fosfonato. Según diversos factores que incluyen el particular compuesto que contiene fosfonato seleccionado otros materiales presentes en combinación con el compuesto que contiene fosfonato y el grado deseado y/o la duración de la inhibición del manchado, un periodo mínimo adecuado de cepillado es aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 5 minutos, o en una forma de realización, al menos aproximadamente 1 minuto en otra al menos aproximadamente 2 minutos.

XO 50

El aumento del grado de agitación en la boca durante el cepillado puede conducir a un mejor contacto del compuesto que contiene fosfonato con la superficie dentaria y aumentar el grado de inhibición de la mancha. En consecuencia, el cepillado vigoroso puede ser particularmente efectivo.

El compuesto que contiene fosfonato componente (1) del dentífrico, es un polímero o copolímero que comprende una pluralidad de grupos monoméricos de la fórmula (I) anterior. Dichos polímeros y copolímeros se describen en forma ilustrativa en la antes citada patente de los Estados Unidos N° 5 032 386. En una forma de realización, los grupos monoméricos son grupos recurrentes, es decir, está presente una pluralidad de grupos similares en el polímero o copolímero. En una forma de realización particular, el compuesto que contiene fosfonato es un homopolímero.

En una forma de realización, en los grupos monoméricos de la fórmula (I) A es un residuo $(X)_n(R)_m$ como se definió antes en la presente, y A es hidrógeno. En otra forma de realización, A es hidrógeno y A es un residuo $(X)_n(R)_m$ como se definió antes en la presente. De acuerdo con alguna de estas formas de realización, $(X)_n(R)_m$ se selecciona a modo de ilustración del grupo que consiste en radicales hidrógeno alquilo, cicloalquilo alquenilo, acilo alcoxi alquiltio alquilsulfoxi alquilsulfonilo alquilamino dialquilamino dialquilsosfinilo dialquilsosfinoxi y trialquilsililo con hasta 6 átomos de carbono y radicales bencilo benzoilo, benciloxi benciltio bencilsulfoxi bencilsulfonilo bencilamino, benzoilamido, fenilo, fenoxi feniltio fenilsulfoxi fenilsulfonilo fenilamino fenilacetamido xilofilo piridilo y furanilo.

51

En una forma de realización n es 0 y R se selecciona de radicales hidrógeno alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-6} fenilo y bencilo

A modo de ilustración, el compuesto que contiene fosfonato es un homopolímero, en donde A de la fórmula (I) es $(X)_n(R)_m$, en donde n es 0 m es 1 y R es un grupo alquilo C_{1-6} o fenilo, y A es hidrógeno Cuando R es metilo dicho homopolímero es poli(1-fosfonopropeno) o su sal Como alternativa, cuando R es fenilo dicho homopolímero es poli(ácido β -estirenofosfónico) o su sal El compuesto que contiene fosfonato puede estar presente en su forma de ácido fosfónico, cuando M y M' son cada uno hidrógeno o como su sal (incluso sales parciales) en donde al menos en un monómero, al menos uno de M y M' es metal alcalino, en general sodio o potasio o amonio

En una forma de realización, el compuesto que contiene fosfonato es un homopolímero de ácido vinilfosfónico o su sal (incluso sales parciales) Dicho compuesto se describe en la presente como "polivinilfosfonato" y se puede preparar por cualquier proceso conocido en el arte incluso procesos descritos en las antes citadas patentes y publicaciones

Ya sea que el compuesto que contiene fosfonato es un polivinilfosfonato o de otro tipo tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 1 000 en general de aproximadamente 1 000 a aproximadamente 100 000 pero opcionalmente superior En diversas formas de realización el peso molecular promedio del compuesto que contiene fosfonato es aproximadamente 5 000 a aproximadamente 100 000 aproximadamente 10 000 a aproximadamente 100 000, aproximadamente 15 000 a aproximadamente 100 000 aproximadamente 20 000 a

52

aproximadamente 100 000 aproximadamente 25 000 aproximadamente 100 000 o aproximadamente 25 000 A aproximadamente 90 000 En una forma de realización el peso molecular promedio no es inferior a aproximadamente 22 000, por ejemplo aproximadamente 22 000 a aproximadamente 90 000 aproximadamente 22 000 a aproximadamente 70 000 o aproximadamente 25 000 a aproximadamente 35 000 En otra forma de realización el peso molecular promedio no es superior a aproximadamente 30 000 por ejemplo aproximadamente 3 500 a aproximadamente 30 000 o aproximadamente 6 000 a aproximadamente 16 000 Cabe destacar que para determinado polímero o copolímero los pesos moleculares promedio en números en general son inferiores a los pesos moleculares promedio en peso citados en la presente por ejemplo un ácido polivinilfosfónico con un peso molecular promedio en peso (PMp) de aproximadamente 28 000 puede tener un peso molecular promedio (PMn) en numero de aproximadamente 18 000

Una cantidad adecuada del compuesto que contiene fosfonato presente en el dentífrico depende de factores tales como el compuesto particular seleccionado otros materiales presentes en la composición y el grado y/o duración de inhibición del manchado que se busca. A modo de ilustración, con independencia de que el compuesto que contiene fosfonato es polivinilfosfonato o de otro tipo por lo general está presente en el dentífrico en una concentración de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 10 % en peso si bien concentraciones superiores o inferiores pueden ser útiles en casos particulares En una forma de realización la composición comprende un polivinilfosfonato de

37 53

aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % en peso Si bien los compuestos que comprenden fosfonato tales como ácido polivinilfosfónico (PVPA) se pueden proporcionar como dispersiones en agua las cantidades y las concentraciones se expresan en la presente en base a materia seca (es decir, sin agua) a menos que se especifique otra cosa. También, si no se especifica otra cosa, las cantidades y las concentraciones de sales de polivinilfosfonato se expresan en la presente en base a equivalentes de PVPA

El agente antibacteriano el componente (ii) del dentífrico es un compuesto éter difenílico halogenado oralmente aceptable por ejemplo éter 2 4 4 -triclora-2 -hidroxidifenilo (triclosano) o éter 2 2 -dihidroxi-5 5 -dibromodifenilo y está presente en una cantidad efectiva como antibacteriano, en general de aproximadamente 0 1 % a aproximadamente 10 %, por ejemplo aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % en peso

El agente mejorador del efecto antibacteriano el componente (iii) del dentífrico, es un copolímero PVME/MA oralmente aceptable y está presente en una cantidad efectiva como mejorador de efecto antibacteriano, en general aproximadamente 0 1 % a aproximadamente 20 % por ejemplo aproximadamente 0 5 % aproximadamente 10 % en peso En general la relación entre éter metilvinílico y anhídrido maleico en el copolímero es aproximadamente 1 4 a aproximadamente 4 1 y el copolímero tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 30 000 a aproximadamente 1 000 000 por ejemplo aproximadamente 30 000 a aproximadamente 500 000

74 54

El vehículo oralmente aceptable de una composición útil de acuerdo con la invención puede comprender cualquier compuesto activo en el cuidado dental y/o portador conocido en el arte además de los componentes antes mencionados. La clasificación en la presente de un ingrediente como compuesto activo o portador tiene fines de aclaración y conveniencia, y no se debe inferir que un ingrediente particular actúe necesariamente en la composición de acuerdo con su clasificación en la presente.

Entre los compuestos activos en el cuidado dental útiles se cuentan los dirigidos sin limitaciones al aspecto y los cambios estructurales de los dientes, el tratamiento y la prevención de placa, cálculos, caries dental, cavidades, abscesos, encías inflamadas y/o sangrantes, gingivitis, condiciones generales de infección y/o inflamación oral, sensibilidad de los dientes, halitosis y similares. En consecuencia, entre los compuestos activos de utilidad para la inclusión opcional en una composición útil de acuerdo con la invención se cuentan agentes blanqueadores, agentes anticálculos, fuentes de ion fluoruro, fuentes de ion estannoso, fuentes de ion zinc, agentes antimicrobianos además del agente antibacteriano éter difenílico halogenado, antioxidantes, sialagogos, agentes refrescantes del aliento, agentes antiplaca, agentes antiinflamatorios, agentes desensibilizantes, analgésicos y nutrientes. Pueden estar opcionalmente presentes un compuesto activo o más de un compuesto activo de la misma clase o de clases diferentes. Los compuestos activos se deben seleccionar de acuerdo con la compatibilidad entre sí y con los demás ingredientes de la composición.

✓ 55

En una forma de realización la composición comprende además de los componentes (i) (ii) y (iii) anteriores al menos un agente blanqueador. Se puede usar cualquier agente blanqueador oralmente aceptable, por ejemplo y sin limitaciones compuestos peroxi dióxido de cloro cloritos e hipocloritos. Por ejemplo, se pueden usar los cloritos e hipocloritos de metales alcalinos y alcalinotérreos tales como litio potasio sodio magnesio calcio y bario. Como alternativa o, además se pueden usar uno o más compuestos peroxi. Los compuestos peroxi incluyen peróxido de hidrógeno peróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos compuestos peroxi orgánicos y los ácidos peroxi y sus sales. Cualquier compuesto oralmente aceptable que entregue un ion perhidroxí ($-OOH^-$) es útil.

Los peróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos incluyen peróxido de litio peróxido de potasio peróxido de sodio peróxido de magnesio peróxido de calcio y peróxido de bario.

Los compuestos peroxi orgánicos incluyen por ejemplo carbamidoperóxido (también denominado peróxido de hidrógeno y urea) peróxido de hidrógeno y glicerilo peróxidos de hidrógeno y alquilo peróxido de dialquilo peroxiácidos de alquilo peroxiésteres, peróxidos de diácilo, peróxido de benzofilo monoperoxifalato y similares.

Los peroxiácidos y sus sales incluyen peroxiácidos orgánicos tales como peroxiácidos de alquilo y monoperoxifalato, además de sales de peroxiácidos inorgánicos tales como sales de persulfato dipersulfato, percarbonato, perfosfato perborato y persilicato de metales alcalinos y alcalinotérreos tales como litio potasio sodio magnesio calcio y bario.

56

Uno o más agentes blanqueadores opcionalmente están presentes en una cantidad total efectiva para blanquear los dientes en general aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 90 % por ejemplo aproximadamente 0.5 % a aproximadamente 50 % de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 % en peso de la composición. Cuando se incluyen compuestos peroxi tales como peróxido de hidrógeno pueden estar presentes en forma adecuada en una cantidad total equivalente a peróxido de hidrógeno de aproximadamente 0.5 % a aproximadamente 50 %, por ejemplo aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 % en peso de la composición. A modo ilustrativo los compuestos peroxi pueden estar presentes en una cantidad total equivalente a peróxido de hidrógeno de aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 % en peso en una composición de dentífrico de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % en peso en una composición blanqueadora líquida.

En general los compuestos peroxi son incompatibles con los agentes antibacterianos de éter difenílico halogenados tales como triclosano en consecuencia si se incluye un compuesto peroxi como agente blanqueador en la composición se lo debe segregar del agente antibacteriano por ejemplo mediante el uso de un recipiente dispensador de cámara dual por encapsulación o por algún otro medio.

En otra forma de realización, una composición útil de acuerdo con la invención comprende además de los componentes (i) (ii) y (iii) anteriores al menos un agente anticálcico. Se puede usar cualquier agente anticálcico oralmente aceptable por ejemplo y sin limitaciones fosfatos y polifosfatos (por ejemplo pirofosfatos) ácido poliaminopropanosulfónico (AMPS)

77 57

poliolefin sulfonato poliolefin fosfatos difosfonatos tales como azacicloalcano-2,2-difosfonatos (por ejemplo ácido azacicloheptano-2,2-difosfónico) ácido N-metil-azaciclopentano-2,3-difosfónico ácido etan-1-hidroxi-1,1-difosfónico (EHDP) y etan-1-amino-1,1-difosfonato ácidos fosfonoalcanocarboxílicos y sales de cualquiera de estos agentes por ejemplo las sales de metales alcalinos y de amonio. Entre las sales de fosfato inorgánico y las sales de polifosfato se incluyen a modo de ilustración, fosfatos monobásico, dibásico y tribásico de sodio, tripolifosfato de sodio, tetrapolifosfato, pirofosfatos mono-, di-, tri- y tetrasódicos, trimetafosfato de sodio, hexametafosfato de sodio y similares, en donde opcionalmente se puede reemplazar el sodio por potasio o amonio. Tal como se destacó antes, sin embargo, los polifosfatos tienden a ser incompatibles con los agentes antibacterianos éter difenílico halogenados, en consecuencia si se incluye un polifosfato como agente anticálculos en la composición se debe segregar del agente antibacteriano por ejemplo por los medios antes indicados. Cabe destacar también que el copolímero PVME/MA presente como componente (iii) de la composición puede proporcionar actividad anticálculos útil además de actuar como agente mejorador del agente antibacteriano.

Uno o más agentes anticálculos están opcionalmente presentes en una cantidad total efectiva anticálculos en general aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 50 % por ejemplo aproximadamente 0.05 % a aproximadamente 25 % o aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 15 % en peso de la composición.

78 58

En aún otra forma de realización, una composición útil de acuerdo con la invención comprende además de los componentes (i) (ii) y (iii) anteriores, al menos una fuente útil de ion fluoruro por ejemplo como agente anticaries. Se puede usar cualquier fuente de ion fluoruro oralmente aceptable, tales como y sin limitaciones, fluoruros de potasio sodio y amonio y monofluorofosfatos, fluoruro estannoso, fluoruro de indio y similares. En general se usan fuentes de ion fluoruro hidrosolubles. Una o más fuentes de ion fluoruro están opcionalmente presentes en una cantidad que provee un total de aproximadamente 0,0025 % a aproximadamente 2 %, por ejemplo aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 1 % o aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,3 % de iones fluoruro en peso de la composición.

En aún otra forma de realización, una composición útil de acuerdo con la invención comprende, además de los componentes (i), (ii) y (iii) anteriores, al menos una fuente útil de ion estannoso por ejemplo para contribuir a reducir la gingivitis, la placa, la caries o la sensibilidad. Se puede usar cualquier fuente de ion estannoso oralmente aceptable tales como y sin limitaciones fluoruro estannoso otros haluros estannosos tales como cloruro estannoso dihidratado sales orgánicas de carboxilato estannoso tales como formiato, acetato, gluconato lactato tartrato oxalato malonato y citrato estannoso, etilenglicol estannoso y similares. Una o más fuentes de ion estannoso se presentan opcionalmente y a modo ilustrativo en una cantidad total de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 10 % por ejemplo aproximadamente 0,1 % a

59

aproximadamente 7 % o aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición

En aun otra forma de realización, una composición útil de acuerdo con la invención comprende, además de los componentes (i) (ii) y (iii) anteriores, al menos una fuente útil de ion zinc, por ejemplo, como agente antimicrobiano anticálcico o refrescante del aliento Se puede usar cualquier fuente de ion zinc oralmente aceptable tales como y sin limitaciones citrato de zinc sulfato de zinc glicinato de zinc citrato de sodio y zinc y similares Una o más fuentes de ion zinc se presentan opcionalmente y a modo de ilustración en una cantidad total de aproximadamente 0.05 % a aproximadamente 3 % por ejemplo aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 1 % en peso de la composición

En aún otra forma de realización, una composición útil de acuerdo con la invención comprende además de los componentes (i) (ii) y (iii) anteriores al menos un agente antimicrobiano (por ejemplo antibacteriano) distinto de un éter difenílico halogenado Se puede usar cualquier agente antimicrobiano oralmente aceptable, tales como y sin limitaciones, 8-hidroxiquinolina y sus sales compuestos de cobre (II) tales como cloruro fluoruro sulfato e hidróxido de cobre (II) y ácido ftálico y sus sales, tales como ftalato de monopotasio y magnesio, clorhexidina, alexidina, hexetidina, sanguinarina, cloruro de benzalconio, salicilanilida, bromuro de domifeno cloruros de alquilpiridinio tales como cloruro de cetilpiridinio (CPC) (incluso combinaciones de CPC con zinc y/o enzimas) cloruro de tetradecilpiridinio y cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio, yoduro de

62

octenidina, sulfonamidas, bisbiguanidas, fenólicos derivados de piperidino tales como delmopinol y octapinol fuentes de ion zinc extracto de magnolia, extracto de pepitas de uva fenol timol eugenol, mentol geraniol carvacrol, citral eucaliptol catecol 4-ahlocatecol hexiloresorcimol, 2,2 -metileno-bis(4-cloro-6-bromofenol), salicilato de metilo antibióticos tales como augmentina, amoxicilina, tetraciclina doxiciclina, minociclina, metronidazol neomicina, canamicina y clindamicina, y similares Uno o más agentes antimicrobianos distintos de éter difenílico halogenado están opcionalmente presentes junto con el éter difenílico halogenado (componente (ii) de la composición) en una cantidad efectiva como antimicrobiano

En aún otra forma de realización, una composición útil de acuerdo con la invención comprende, además de los componentes (i), (ii) y (iii) anteriores al menos un antioxidante Se puede usar cualquier antioxidante oralmente aceptable, por ejemplo y sin limitaciones hidroxianisol butilado (BHA) hidroxitolueno butilado (BHT) vitamina A, carotenoides vitamina E, flavonoides, polifenoles ácido ascórbico, antioxidantes de hierbas, clorofila, melatonina y similares Uno o más antioxidantes están opcionalmente presentes en una cantidad total efectiva como antioxidante

En aún otra forma de realización, una composición útil de acuerdo con la invención comprende además de los componentes (i), (ii) y (iii) anteriores, un sialagogo (agentes estimulante de la saliva) útil por ejemplo para aliviar la boca seca Se puede usar cualquier sialagogo oralmente aceptable por ejemplo y sin limitaciones ácidos alimenticios tales como ácidos cítrico, láctico málico succínico, ascórbico atípico, fumárico y

41

tartárico Uno o más sialagogos están opcionalmente presentes en la composición en una cantidad total efectiva como estimulante de la saliva

En aún otra forma de realización, una composición útil de acuerdo con la invención comprende, además de los componentes (i) (ii) y (iii) anteriores, un agente refrescante del aliento Se puede usar cualquier agente refrescante del aliento oralmente aceptable por ejemplo y sin limitaciones sales de zinc tales como gluconato de zinc, citrato de zinc y clorito de zinc α -ionona y similares Uno o más agentes refrescantes del aliento están opcionalmente presentes en la composición en una cantidad total efectiva como refrescante del aliento

En aún otra forma de realización, una composición útil de acuerdo con la invención comprende, además de los componentes (i), (ii) y (iii) anteriores un agente antiplaca, por ejemplo un agente disruptor de placa. Se puede usar cualquier agente antiplaca oralmente aceptable por ejemplo y sin limitaciones, sales de estaño cobre magnesio y estroncio, copolíoles de dimeticona tales como copolíol de cetildimeticona, papaína, glucoamilasa y glucosa oxidasa. Uno o más agentes antiplaca están opcionalmente presentes en la composición en una cantidad total efectiva antiplaca

En aún otra forma de realización, una composición útil de acuerdo con la invención comprende, además de los componentes (i) (ii) y (iii) anteriores al menos un agente antiinflamatorio Se puede usar cualquier agente antiplaca oralmente aceptable por ejemplo y sin limitaciones agentes esteroides tales como núcimolona e hidrocortisona, y agentes no esteroides (NSAID) tales como cetorolac, flurbiprofeno, ibuprofeno,

~~62~~ 62

naproxeno indometacina, diclofenac etodolac indometacina sulindac tolmetina, cetoprofeno fenoprofeno piroxicam, nabumetona aspirina diflunisal meclofenamato ácido mefenámico oxifenbutazona y fenilbutazona. Uno o más agentes antiinflamatorios están opcionalmente presentes en la composición en una cantidad total efectiva antiinflamatoria

En aún otra forma de realización, una composición útil de acuerdo con la invención comprende, además de los componentes (i) (ii) y (iii) anteriores al menos un agente desensibilizante Las sales de potasio tal como nitrato de potasio son útiles, a modo de ilustración en este aspecto, así como el nitrato de sodio Como alternativa o además se puede usar un analgésico local o sistémico tal como aspirina, codeína, acetaminofeno salicilato de sodio o salicilato de trietanolamina Uno o más agentes desensibilizantes están opcionalmente presentes en la composición en una cantidad total efectiva desensibilizante

En aún otra forma de realización una composición útil de acuerdo con la invención comprende además de los componentes (i) (ii) y (iii) anteriores, al menos un nutriente Entre los nutrientes adecuados se incluyen vitaminas minerales y aminoácidos

Entre los portadores útiles para la inclusión opcional en una composición útil de acuerdo con la invención se cuentan diluyentes abrasivos sales de bicarbonato agentes modificadores de pH agentes tensioactivos moduladores de espuma agentes espesantes, modificadores de la viscosidad humectantes, edulcorantes saborizantes y colorantes Pueden estar presentes opcionalmente un material portador o más de un material portador de la misma clase o de clases diferentes Los portadores

63

se deben seleccionar en función de la compatibilidad entre sí y con los demás ingredientes de la composición

En aún otra forma de realización una composición útil de acuerdo con la invención comprende, además de los componentes (i) (ii) y (iii) anteriores al menos un diluyente, por ejemplo agua

En aún otra forma de realización, una composición útil de acuerdo con la invención comprende además de los componentes (i) (ii) y (iii) anteriores al menos un abrasivo, de utilidad por ejemplo como agente pulidor. Se puede usar cualquier abrasivo oralmente aceptable pero se debe seleccionar el tipo el espesor (tamaño del grano) y la cantidad de abrasivo de manera tal que no se pule en exceso el esmalte del diente con el uso normal de la composición. Entre los abrasivos adecuados se incluyen sin limitaciones sílice por ejemplo en la forma de gel de sílice, sílice hidratado o sílice precipitado, alúmina, fosfatos insolubles carbonato de calcio, abrasivos resinosos tales como productos de condensación de urea-formaldehído y similares. Entre los fosfatos insolubles de utilidad como abrasivos se cuentan ortofosfatos polimetafosfatos y pirofosfatos. Son ejemplos ilustrativos ortofosfato dicálcico dihidratado pirofosfato de calcio β -pirofosfato de calcio fosfato tricálcico polimetafosfato de calcio y polimetafosfato de sodio insoluble. Uno o más abrasivos están opcionalmente presentes en una cantidad total con efectiva como abrasivo en general aproximadamente 5 % a aproximadamente 70 % por ejemplo aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 % o aproximadamente 15 % a aproximadamente 30 % en peso de la composición. En general el tamaño promedio de partículas de un abrasivo si está presente, es de

64

aproximadamente 0.1 a aproximadamente 30 μm , por ejemplo aproximadamente 1 a aproximadamente 20 μm o aproximadamente 5 a aproximadamente 15 μm .

En una particular forma de realización la composición comprende una o más sílices de alta limpieza (HCS) para mejorar el efecto blanqueador del dentífrico al eliminar manchas y restos existentes de la superficie de los dientes mediante el HCS a la vez que se inhibe la posterior acumulación de manchas químicas mediante el compuesto que contiene fosfonato por ejemplo PVPA

En aún otra forma de realización una composición útil de acuerdo con la invención comprende, además de los componentes (i) (ii) y (iii) anteriores al menos una sal de bicarbonato, de utilidad, por ejemplo, para impartir una sensación de limpieza a los dientes y las encías debido a la efervescencia y la liberación de dióxido de carbono. Se puede usar cualquier bicarbonato oralmente aceptable por ejemplo y sin limitaciones bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonatos de sodio y potasio bicarbonato de amonio y similares. Una o más sales de bicarbonato están opcionalmente presentes en una cantidad total de 0,1 % a aproximadamente 50 % por ejemplo aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % en peso de la composición

En aún otra forma de realización una composición útil de acuerdo con la invención comprende además de los componentes (i), (ii) y (iii) anteriores al menos un agente modificador del pH. Dichos agentes incluyen agentes acidificantes para disminuir el pH, agentes alcalinizantes para elevar el pH y agentes buffer para controlar el pH dentro de un rango

65

deseado Por ejemplo, se pueden incluir uno o más compuestos seleccionados de agentes acidificantes, alcalinizantes y buffer para proporcionar un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 o en diversas formas de realización a modo de ilustración, de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 aproximadamente 3 a aproximadamente 9 aproximadamente 4 a aproximadamente 8, aproximadamente 5 a aproximadamente 7, aproximadamente 6 a aproximadamente 10 aproximadamente 7 a aproximadamente 9 etc Se puede usar cualquier agente modificador de pH oralmente aceptable por ejemplo y sin limitaciones ácidos carboxílico fosfórico y sulfónico sales ácidas (por ejemplo citrato monosódico citrato disódico malato monosódico etc), hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio, carbonatos tales como carbonato de sodio bicarbonatos, sesquicarbonatos boratos silicatos, fosfatos (por ejemplo fosfato monosódico fosfato trisódico, sales de pirofosfato etc) imidazol y similares Uno o más agentes modificadores de pH están opcionalmente presentes en una cantidad total efectiva para mantener la composición en un rango de pH oralmente aceptable

En aún otra forma de realización, una composición útil de acuerdo con la invención comprende además de los componentes (i) (ii) y (iii) anteriores, al menos un agente tensioactivo útil por ejemplo para compatibilizar otros componentes de la composición y así proveer mayor estabilidad para contribuir en la limpieza de la superficie dentaria como detergente y proveer espuma por agitación, por ejemplo durante el cepillado Se puede usar cualquier agente tensioactivo oralmente aceptable.

86

la mayoría de los cuales son aniónicos, no iónicos o anfóteros. Los agentes tensioactivos aniónicos adecuados incluyen, sin limitaciones, sales hidrosolubles de sulfatos de alquilo C_{1-20} , monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos C_{1-20} , sarcosinatos, tauratos y similares. Entre los ejemplos ilustrativos de estas y otras clases se incluyen laurilsulfato de sodio, cocomonoglicéridosulfonato de sodio, laurilsarcosinato de sodio, laurilisoetionato de sodio, lauretcarboxilato de sodio y dodecylbencensulfonato de sodio. Los agentes tensioactivos no iónicos adecuados incluyen, sin limitaciones, poloxámeros, ésteres de polioxietilensorbitano, etoxilatos grasos de alcohol, etoxilatos de alquifenol, óxidos de aminas terciarias, óxidos de fosfito terciarios, dialquilsulfóxidos y similares. Entre los agentes tensioactivos anfóteros adecuados se incluyen, sin limitaciones, derivados de aminas secundarias y terciarias alifáticas C_{1-20} con un grupo aniónico tal como carboxilato, sulfato, sulfonato, fosfato o fosfonato. Un ejemplo adecuado es cocoamidopropilobetaina. Uno o más agentes tensioactivos están opcionalmente presentes en una cantidad total de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 10 % por ejemplo aproximadamente 0.05 % a aproximadamente 5 % o aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 2 % en peso de la composición. En una particular forma de realización, la composición comprende uno o más agentes tensioactivos, por ejemplo, laurilsulfato de sodio para proporcionar acción de limpieza. De acuerdo con la presente forma de realización, el compuesto que contiene fosfonato por ejemplo PVPA puede aumentar aún más la acción de limpieza provista sólo por el agente tensioactivo.

67

En aun otra forma de realización, una composición útil de acuerdo con la invención comprende además de los componentes (i), (ii) y (iii) anteriores al menos un modulador útil por ejemplo para aumentar la densidad o la estabilidad de la espuma generada por la composición con la agitación. Se puede usar cualquier modulador de espuma oralmente aceptable por ejemplo y sin limitaciones, polietilenglicoles (PEG) también denominados polioxietilenos. Son adecuados los PEG de alto peso molecular tales como los con peso molecular promedio de aproximadamente 200 000 a aproximadamente 7 000 000 por ejemplo aproximadamente 500 000 a aproximadamente 5 000 000 o aproximadamente 1 000 000 a aproximadamente 2 500 000. Uno o más PEG están opcionalmente presentes en una cantidad total de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, por ejemplo aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 5 % o aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 2 % en peso de la composición.

En aun otra forma de realización, una composición útil de acuerdo con la invención comprende, además de los componentes (i), (ii) y (iii) anteriores al menos un agente espesante útil por ejemplo para impartir la consistencia y/o sensación en la boca deseadas a la composición. Se puede usar cualquier agente espesante aceptable tal como sin limitaciones carbómeros también denominados polímeros carboxivinílicos carragenanos también denominados musgo de Irlanda, y más particularmente ι -carragenano (iota-carragenano) polímeros celulósicos tales como hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC) y sus sales por ejemplo CMC sódica gomas naturales tales como caraya, xantán, goma

68

arábica y tragacanto silicato coloidal de magnesio y aluminio, sílice coloidal y similares. Uno o más agentes espesantes están opcionalmente presentes en una cantidad total de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 15 %, por ejemplo aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 10 % o aproximadamente 0.2 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición.

En aún otra forma de realización, una composición útil de acuerdo con la invención comprende, además de los componentes (i) (ii) y (iii) anteriores, al menos un modificador de la viscosidad, útil por ejemplo para inhibir el depósito o la separación de los ingredientes o favorecer la redispersión con agitación de una composición líquida. Se puede usar cualquier modificador de la viscosidad oralmente aceptable tal como, sin limitaciones, aceite mineral, vaselina, arcillas y arcillas organomodificadas, sílice y similares. Uno o más modificadores de la viscosidad están opcionalmente presentes en una cantidad total de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 10 %, por ejemplo aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición.

En aun otra forma de realización, una composición útil de acuerdo con la invención comprende además de los componentes (i) (ii) y (iii) anteriores, al menos un humectante útil por ejemplo para prevenir el endurecimiento de una pasta dental con la exposición al aire. Se puede usar cualquier humectante oralmente aceptable tal como, sin limitaciones, alcoholes polihídricos tales como glicerina, sorbitol, xilitol o PEG de bajo peso molecular. La mayoría de los humectantes también intervienen como edulcorantes. Uno o más humectantes están opcionalmente presentes en una

64 69

cantidad total de aproximadamente 1 % a aproximadamente 50 %, por ejemplo aproximadamente 2 % a aproximadamente 25 % o aproximadamente 5 % a aproximadamente 15 % en peso de la composición

En aún otra forma de realización, una composición útil de acuerdo con la invención comprende, además de los componentes (i) (ii) y (iii) anteriores, al menos un edulcorante útil por ejemplo para mejorar el sabor de la composición. Se puede usar cualquier edulcorante oralmente aceptable tal como sin limitaciones, dextrosa, sacarosa, maltosa dextrina, azúcar invertida seca, manosa, xilosa ribosa, fructuosa, levulosa, galactosa jarabe de maíz (incluso jarabe de maíz con alto contenido de fructuosa y sólidos de jarabe de maíz) almidón parcialmente hidrolizado hidrolizado de almidón hidrogenado, sorbitol, manitol, xilitol maltitol isomaltosa, aspartamo neotamo sacarina y sus sales, edulcorantes intensos basados en dipéptidos ciclamatos y similares. Uno o más edulcorantes están opcionalmente presentes en una cantidad total que depende en gran medida del o de los edulcorantes particulares seleccionados, pero en general es de aproximadamente 0.005 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición

En aún otra forma de realización, una composición útil de acuerdo con la invención comprende además de los componentes (i), (ii) y (iii) anteriores al menos un saborizante útil por ejemplo para mejorar el sabor de la composición. Se puede usar cualquier saborizante natural o sintético oralmente aceptable, por ejemplo y sin limitaciones vainillina, salvia, mejorana aceite de perejil aceite de menta fresca, aceite de canela, aceite

70

de gaulteria (metilsalicilato) aceite de menta peperina aceite de clavo de olor aceite de laurel aceite de anís, a aceite de eucaliptus aceite de cítricos aceite de frutales y esencias que incluyen los derivados de limón naranja, lima, pomelo damasco banana uva, manzana, frutilla, cereza, ananá, etc, sabores derivados de porotos y nueces tales como café, cacao cola, maní almendra, etc saborizantes adsorbidos y encapsulados y similares También se abarca en los saborizantes de la presente los ingredientes que proveen aroma y/u otros efectos sensoriales en la boca por ejemplo efectos cálidos o refrescantes Dichos ingredientes incluyen, a modo de ilustración mentol acetato de mentilo, lactato de mentilo, alcanfor aceite de eucaliptus, eucaliptol, acetol, eugenol cassia oxanona α -irisona propenilguayetol, timol linalool benzaldehído cinamalaldehído N-etil-p-mentan-3-carboxamina, N-2 3-trimetil-2-isopropilobutanamida, 3-(1-mentoxi)-propano-1,2-diol, glicerolacetalcinamalaldehído (CGA), glicerolacetalmentonona (MGA) y similares Uno o más saborizantes están opcionalmente presentes en una cantidad total de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 % por ejemplo aproximadamente 0 1 % a aproximadamente 2 5 % en peso de la composición

En aun otra forma de realización, una composición útil de acuerdo con la invención comprende además de los componentes (i), (ii) y (iii) anteriores, al menos un colorante Los colorantes en la presente incluyen pigmentos, colorantes, lacas y agentes que imparten particular lustre o reflectividad tales como agentes nacarantes Un colorante puede servir a varias funciones incluso por ejemplo para proveer una cubierta blanca o de

71

color claro a una superficie dentaria, para actuar como indicador de las locaciones sobre la superficie dentaria que se han puesto en contacto en forma efectiva por la composición y/o modificar el aspecto, en particular el color y/o la opacidad de la composición para que sea atractivo para el consumidor. Se puede usar cualquier colorante oralmente aceptable tales como y sin limitaciones talco mica carbonato de magnesio, carbonato de calcio silicato de magnesio silicato de magnesio y aluminio sílice dióxido de titanio, óxido de zinc óxidos de hierro rojo, amarillo, marrón y negro ferrocianuro de amonio férrico violeta de manganeso, ultramarino mica de titanio oxiclورو de bismuto y similares. Uno o mas colorantes están opcionalmente presentes 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 % en peso de la composición.

En formas de realización particularmente ilustrativas una composición dentífrica de la invención comprende, además de PVPA triclosano y PVME/MA uno o más de los siguientes ingredientes

- sílice hidratada,
- glicerina
- carragenano,
- sorbitol
- CMC sódica,
- fluoruro de sodio
- laurilsulfato de sodio
- sacarina sódica y

72

dióxido de titanio

El grado de manchado o inhibición de manchado en una superficie dentaria se pueden observar visualmente por ejemplo con la ayuda de tablas de comparación de color calibres o guías de tonalidad, por ejemplo como se describe en Browning (2003) *Journal of Esthetic Restorative Dentistry* 15 Supp 1, S13-S20, incorporado en la presente como referencia

Como alternativa, se puede medir el manchado o su inhibición por colorimetría mediante cualquier instrumento adecuado, tal como Minolta Chromameter, por ejemplo, el modelo CR-321 (Minolta Corp Ramsey NJ) Se puede programar el instrumento por ejemplo para medir valores Hunter Lab o valores $L^*a^*b^*$ de acuerdo con el estándar establecido por International Committee of Illumination (CIE) El sistema $L^*a^*b^*$ provee una representación numérica del espacio de color tridimensional donde L^* representa un eje de luminosidad, a^* representa un eje rojo-verde y b^* representa un eje amarillo-azul Los ejes L^* y b^* son en general de mayor aplicabilidad a la inhibición del manchado de los dientes que se mide como incremento de blancura respecto de una superficie no tratada. Se puede calcular la blancura a partir de las diferencias de los valores L^* a^* y b^* entre las superficies tratadas y no tratadas Un parámetro útil es ΔE^* , calculado como la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de las diferencias entre los valores de L^* a^* y b^* con la fórmula

$$\Delta E^* = [(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]^{1/2}$$

Un valor superior de ΔE^* indica mayor aumento de blancura

La evaluación de la efectividad de los tratamientos de inhibición del manchado de la invención se puede realizar por ejemplo en estudios clínicos con voluntarios humanos, o en animales *in vivo* conducidos de acuerdo con protocolos adecuados

También se dispone de adecuados protocolos *in vitro* para la evaluación de los tratamientos de inhibición del manchado por ejemplo los descritos en los Ejemplos de la presente y en la bibliografía publicada Ver por ejemplo Stookey et al (1982) *Journal of Dental Research* 61(11) 1236-1239 y Rice et al (2001) *Journal of Clinical Dentistry* 12(2) 34-37 ambos incorporados en la presente como referencia

La invención también se puede comprender en referencia al siguiente ejemplo sin limitaciones

EJEMPLO

Se preparan composiciones de pasta dentífrica con los ingredientes que se muestran en la Tabla 1 Las composiciones son similares salvo por la presencia o ausencia de PVPA Se mezclan juntos glicerina carboximetilcelulosa sódica, propilenglicol y *l*-carragenano durante al menos aproximadamente 5 minutos Luego se agrega sorbitol agua, dióxido de titanio, sacarina sódica y fluoruro de sodio, y la mezcla se calienta a 60-71° C con agitación durante al menos aproximadamente 15 minutos Luego se agrega GantrezTM S-97 (PVME/MA) PVPA (si se incluye) e hidróxido de sodio con agitación durante al menos aproximadamente 5 minutos Luego se agrega sílice hidratada y se continúa la mezcla durante al menos aproximadamente 15 minutos al vacío Por

24 74

ultimo, se agrega triclosano laurilsulfato de sodio y saborizante y se continúa la mezcla en vacio durante al menos otros 10 minutos

Tabla 1 Composición de pastas dentales con PVPA y sin él

Ingrediente	Peso %	
	- PVPA	+ PVPA
agua	15,28	11,49
fluoruro de sodio	0,24	0,24
sacarina sódica	0,30	0,30
glicerina	20 00	20 00
CMC sódica	1 10	1 10
propilenglicol	0 50	0,50
k-carragenano	0,40	0 40
sorbitol, 70 % en agua	20 85	20,85
dióxido de titanio	0,75	0,75
Gantrez™ S-97 13 % en agua	15 00	15 00
PVPA 32 % en agua	0 00	2,99
hidróxido de sodio, 50 % en agua	1,20	2,00
silice hidratado	21,50	21 50
triclosano	0 30	0 30
sabor	1 00	1 00
polvo de laurilsulfato de sodio	1,50	1,50

El PVPA usado en este ejemplo tiene un peso molecular promedio en peso de 8 000

Para verificar que la actividad antibacteriana de triclosano mejorado por PVME/MA, no era afectada por PVPA se compararon las composiciones del Ejemplo 1 con PVPA y sin él con una pasta dental estándar (pasta dental Colgate®) para el efecto antibacteriano con un quimostato como el que se describe por ejemplo en Herles et al (1994), *J Dent Res* 73(11) 1748-1755, incorporado a la presente como referencia. Los resultados se muestran en la Tabla 2

Tabla 2 Eficacia antibacteriana de pastas dentales con PVPA y sin él

Pasta dental	% de reducción bacteriana
-PVPA	36,7
+PVPA	46,3

75 75

La diferencia de actividad antibacteriana que se muestra en la Tabla 2 no es estadísticamente significativa. Los datos demuestran que la adición de PVPA a un dentífrico que contiene triclosano y PVME/MA no deteriora la acción antibacteriana del dentífrico.

La efectividad relativa de las composiciones del ejemplo con PVPA y sin él sobre la inhibición del manchado de una superficie dentaria, y sobre la limpieza de una superficie dentaria manchada se determina con el siguiente procedimiento adaptado de Baig el al (2002) op cit

- 1 Se centrifuga saliva humana, mantenida en hielo hasta su uso a 10 000 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se junta el sobrenadante y se guarda en hielo hasta su uso.
- 2 Se enjuagan discos de hidroxiapatita sintética (SHAP para simular una superficie dentaria natural) en agua, se escurren y se dejan secar al aire. Se miden sus parámetros de color con el sistema $L^*a^*b^*$ según lo establecido por CIE con un cromámetro Minolta CR-321.
- 3 Luego se colocan los discos SHAP en un tubo de ensayo de poliestireno de 17 x 100 mm, un disco por tubo y se agrega 2 ml de sobrenadante de saliva a cada disco. Los tubos de ensayo se incuban en baño agitado a 37° C durante la noche.
- 4 Se retiran los discos del sobrenadante de saliva se enjuagan en agua y se dejan escurrir hasta sequedad y luego se vuelven a los tubos de ensayo.
- 5 Se prepara una lechada de la composición de pasta dental con una dilución 1:10 en agua, y se agrega 2 ml de la lechada a cada disco,

76

seguido de incubación en el baño con agitación a 37° C durante 5 minutos

6 Se extraen los discos de la lechada de pasta dental se enjuagan con agua y se escurren hasta sequedad, y luego se vuelven a colocar en los tubos de ensayo

7 Luego se aplica un ciclo de manchado a los discos en donde cada paso del ciclo incluye incubación en el baño con agitación a 37° C durante el periodo correspondiente seguido de lavado tres veces con agua

saliva	20 minutos
0.12 % enjuague de clorhexidina (Periogard®)	1 minuto
saliva	20 minutos
café instantáneo	15 minutos

8 Se repite el ciclo de manchado hasta un total de tres ciclos

9 Se agregan otros 2 ml de la lechada de pasta dental a cada disco seguido de incubación en el baño con agitación a 37° C durante 5 minutos

10 Se enjuagan los discos con agua, se escurren y se dejan secar al aire. Se obtiene otra medición de los parámetros de color.

Se determina la inhibición de manchado como ΔL^* y ΔE^* en cada caso se mide la diferencia antes y después de todo el procedimiento antes descrito. Se informa ΔL^* como valor absoluto (es decir una reducción en el valor de L^* se informa como cifra positiva). Un valor inferior de ΔL^* (absoluto) y ΔE^* indica una mayor inhibición del manchado es decir mayor resistencia al manchado de la superficie tratada, y en consecuencia

77

mayor efecto antimanchas de la pasta dental Los resultados se muestran en la Tabla 3

Tabla 3 Efecto antimanchas de las pastas dentales con PVPA y sin él

Pasta dental	ΔL^*	ΔE^*
-PVPA	19 18	20,87
+PVPA	7 64	8,37

La pasta dental que contiene PVPA exhibe valores significativamente inferiores de ΔL^* (absoluto) y ΔE^* que la pasta de comparación sin PVPA Este resultado demuestra un alto grado de efectividad de PVPA como ingrediente de la pasta dental que inhibe el manchado de las superficies dentarias

Se determina la acción de limpieza química como ΔL^* y ΔE^* en cada caso por medición de la diferencia antes y después del tratamiento con pasta dental posterior al manchado, como se describió antes Un valor superior de ΔL^* y ΔE^* indica una mayor acción de limpieza química de la pasta dental Los resultados se muestran en la Tabla 4

Tabla 4 Acción de limpieza química de pastas dentales con PVPA o sin él

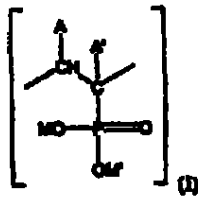
Pasta dental	ΔL^*	ΔE^*
agua (control)	1,90	5 00
- PVPA	9 06	13,02
+ PVPA	15 67	20,23

La pasta dental que contiene PVPA muestra valores significativamente superiores de ΔL^* y ΔE^* que las pastas dentales de comparación sin PVPA Este resultado demuestra que PVPA incrementa la acción de limpieza de una pasta dental que contiene laurilsulfato de sodio como agente tensioactivo

REIVINDICACIONES

1 Una composición dentífrica caracterizada porque comprende

(i) una cantidad efectiva como antimanchas de un polímero o copolímero que contiene fosfonato oralmente aceptable que comprende una pluralidad de grupos monoméricos de la fórmula



en donde

- (a) uno de A y A' es hidrógeno y el otro es un residuo $(X)_n(R)_m$,
 (b) n en cada uno de estos residuos es independientemente 0 ó 1,
 (c) si están presentes los grupos ligadores X comprenden independientemente un átomo de oxígeno, azufre nitrógeno fósforo o silicio
 (d) en donde n es 0 m es 1 y donde n es 1 m es independientemente un entero de 1 a 3, según se determine en X,
 (e) los grupos terminales R son independientemente hidrógeno o radicales orgánicos C_{1-18} y
 (f) M y M' se seleccionan independientemente de hidrógeno, metal alcalino y amonio,

donde dicho polímero o copolímero tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 1 000

(11) una cantidad efectiva como antibacteriano de un agente antibacteriano éter difenílico halogenado oralmente aceptable y

(111) una cantidad efectiva como mejorador antibacteriano de un copolímero de éter polivinilmetílico/anhídrido maleico oralmente aceptable

2 La composición de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque el compuesto que contiene fosfonato tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 1 000 a aproximadamente 100 000

3 La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el compuesto que contiene fosfonato tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 3 500 a aproximadamente 30 000

4 La composición de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque el compuesto que contiene fosfonato tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 6 000 a aproximadamente 16 000

5 La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el polímero o copolímero que contiene fosfonato es un polivinilfosfonato que es un homopolímero de ácido vinilfosfónico o una de sus sales o sales parciales

6 La composición de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada porque comprende dicho polivinilfosfonato en una cantidad equivalente de ácido polivinilfosfónico de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % en peso

7 La composición de acuerdo con la reivindicación 5 caracterizada porque comprende dicho polivinilfosfonato en una cantidad equivalente de ácido polivinilfosfónico de aproximadamente 0 5 % a aproximadamente 5 % en peso

80

8 La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el compuesto éter difenílico halogenado es triclosano

9 La composición de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque el compuesto eter difenílico halogenado está presente en una cantidad de aproximadamente 0 1 % a aproximadamente 10 % en peso

10 La composición de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque el compuesto éter difenílico halogenado está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % en peso

11 La composición de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque el copolímero de éter polivinilmetílico/anhídrido maleico tiene una relación de éter metilvinílico a anhídrido maleico de aproximadamente 1 4 a aproximadamente 4 1

12 La composición de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque el copolímero de éter polivinilmetílico/anhídrido maleico tiene peso molecular promedio de aproximadamente 30 000 a aproximadamente 1 000 000

13 La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el copolímero de éter polivinilmetílico/anhídrido maleico está presente en una cantidad de aproximadamente 0 1 % a aproximadamente 20 % en peso

14 La composición de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque el copolímero de éter polivinilmetílico/anhídrido maleico está presente en una cantidad de aproximadamente 0 5 % a aproximadamente 10 % en peso

81

15 La composición de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque además comprende al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste en agentes blanqueadores agentes anticalculos, fuentes de ion fluoruro fuentes de ion estannoso fuentes de ion zinc, agentes antimicrobianos además del agente antibacteriano éter difenílico halogenado antioxidantes, sialagogos agentes refrescantes del aliento agentes antiplaca, agentes antiinflamatorios agentes desensibilizantes analgésicos nutrientes, diluyentes abrasivos sales de bicarbonato agentes modificadores de pH, agentes tensioactivos, moduladores de espuma, agentes espesantes modificadores de la viscosidad, humectantes, edulcorantes, saborizantes y colorantes

16 La composición de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque además, comprende una sílice de gran limpieza

17 La composición de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque además comprende laurilsulfato de sodio

18 La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque es una pasta dental

19 Un método para tratar y/o prevenir placa dentaria y/o manchas químicas en una superficie dentaria, en donde el método comprende aplicar la composición de dentífrico de la reivindicación 1 a la superficie

20 El método de la reivindicación 19 en donde la composición de dentífrico se aplica a la superficie dentaria por cepillado

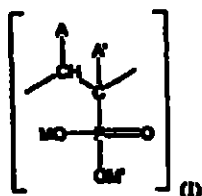
BUENOS AIRES, JUNIO DE 2005

82

RESUMEN

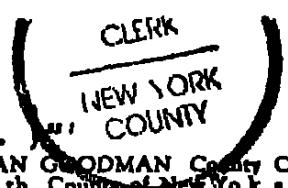
DENTÍFRICO ANTIBACTERIANO ANTIMANCHAS

Un dentífrico antimanchas antibacteriano que comprende una cantidad efectiva como antimanchas de un polímero o copolímero oralmente aceptable que comprende una pluralidad de grupos monoméricos de la fórmula (I)



en donde (a) uno de A y A' es hidrógeno y el otro es un residuo (X)_n(R)_m (b) n en cada uno de estos residuos es independientemente 0 ó 1 (c) si están presentes, los grupos ligadores X comprenden independientemente un átomo de oxígeno azufre nitrógeno fósforo o silicio (d) en donde n es 0, m es 1, y donde n es 1 m es independientemente un entero de 1 a 3 según se determine en X (e) los grupos terminales R son independientemente hidrógeno o radicales orgánicos C₁₋₁₈ y (f) M y M' se seleccionan independientemente de hidrógeno metal alcalino y amonio donde dicho polímero o copolímero tiene un peso molecular promedio de al menos aproximadamente 1 000 El dentífrico comprende, además una cantidad efectiva como antibacteriano de un agente antibacteriano éter difenílico halogenado oralmente aceptable y una cantidad efectiva como mejorador antibacteriano de un copolímero de éter polivinilmetílico/anhidrido maleico oralmente aceptable

27 83



252313 Form 1

State of New York
County of New York

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

Rosie S. Dizon

whose name is subscribed to the annexed fiduciary deposit certificate of acknowledgment or proof was at the time of taking the same NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act in his capacity pursuant to law a commission or certificate of his official character with his autograph signature has been filed in my office that at the time of taking such proof of 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 and affixed my official seal this

OCT 30 2001

FEE PAID \$3.00

County Clerk and Clerk of the Supreme Court New York County



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

24 84

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

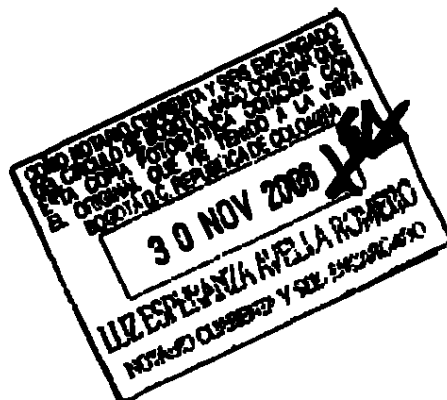
Certified

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

Aqil M. Qureshi

Aqil M. Qureshi
Special Deputy Secretary of State

04135505.RBL (REV. 2/9/99)



Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

domiciliado(a) en

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

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

A este efecto lo(s) faculto(amos) para la solicitud formular descripciones enmendadas peticiones de declaración de oposición a selecciones nulidades apelaciones y demandas pag impuestas cuotas y gravámenes prescritos por la ley renunciar o desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión recibir toda clase de documentos y valores de todo el descargo respectivo y en general para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto y dándose y tomar todas las medidas que cayeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses con todas las demás facultades legales necesarias

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistirse transigir comprometer y la de sustituirlo en todo o en parte y en otras situaciones Asimismo nombro(amos) a RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S domiciliado(s) en Calle 7 No 16-56 Piso 9 mas (nuestros) apoderado en Colombia con facultad para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales

Otorgado y firmado en

hoy de

F

Nombre

I (We)

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

He(s)by apoint RAMIRO CASTRO DUQUE d/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO a d/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 and utility models registration of commercial marks and emblems registration of copyright and contracts related thereto certificates of obtainment of vegetable varieties as well as extensions renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above to prepare prosecute and defend licenses of any kind to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse and before any judge public official or authority in judicial administrative and police actions such as opposition to the registration of trademarks caducity cancellation and nullity actions claim actions derived from the obtaining of a petition of licenses to obtain of complete plaintiff and defendant of demurrals damages claims 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 for multiple 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 on the process of granting to receive all kind of documents and valuables giving the aspect of 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 evoke 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

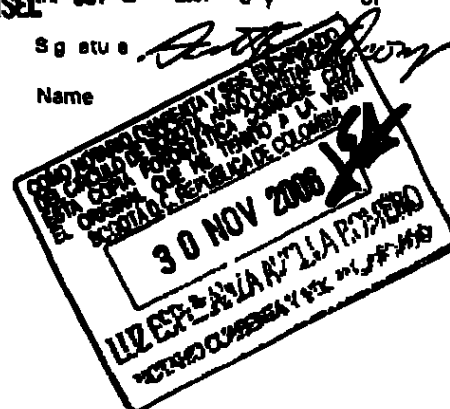
Granted and signed in New York, N Y

OCT 29 2001

Signed

Name

VICE PRESIDENT &
ASSOCIATE GENERAL COUNSEL
TRADEMARK



72

86

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de d
personalmente compareció ante mí

On this OCT 29 day of of
personally appeared before me

u le conozco y de quien me consta que firmó el
documento que me presentó y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro del
de la sociedad

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

SCOTT E THOMPSON
VICE PRESIDENT &
ASSOCIATE GENERAL COUNSEL
TRADEMARK

COLGATE PALMOLIVE COMPANY

Sociedad legalmente constituida por el periodo de
duración que aún no ha terminado que la declaro autén-
ticamente autorizado por dicha compañía para que
pueda que el sello estampado por él le da tal poder
en nombre y representación de la expresada compañía
así como el sello oficial de ella y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro del
de la sociedad

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

El suscrito Notario hace constar que tú o a la lista las
personas de la existencia de la sociedad

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

Estado de
con fecha

State of Delaware
under date of May 13 1997

y que a quien confiere el presente poder es su
representante

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

Nota o Público (sello)

Rosie S. Dizon
Notary Public (Seal)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

ROSIE S. DIZON
Notary Public State of New York
No 31494
Qualified in New York County
Commission Expires Aug 15 2002

COUNTY

Hoy de de compareció (en)
ante mí

On this OCT 29 day of
personally appeared before me

SCOTT E THOMPSON

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

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

Notario Público (sello)

Rosie S. Dizon
Notary Public (Seal)

LEGALIZACIÓN POR APOSTILLA ES REQUERIDA

LEGALIZATION BY Notary Public State of New York
No 31494
Qualified in New York County
Commission Expires Aug 15 2002

30 NOV 2000
US EMBASSY
New York County
Commission Expires Aug 15 2002

37

APOSTILLE

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

- 1 País **ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**
Este documento publico
- 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



Handwritten signature and initials in black ink. The signature is stylized and appears to be 'JF' followed by a flourish. To the right of the signature are the initials 'BB' written in a simple, rounded font.

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

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

Rosie S Dizon

cuyo nombre está suscrito al acta notarial deposición certificado de reconocimiento o prueba era al momento de tomar el mismo NOTARIO PUBLICO 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 PUBLICO o he comparado la firma en el instrumento anexo con la firma autógrafa depositada en mi oficina y creo que tal firma es genuina

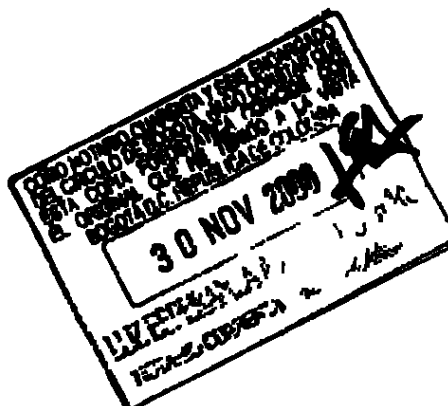
COMO TESTIGO DE LO MISMO he fijado al presente mi firma t mi sello oficial este

30 de Octubre de 2001

TARIFA PAGADA \$3 00

(Firma)

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





GAVIRI A

ORGANIZACIÓN ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo 5562241
Serial

Datos de la oficina de registro									
Clase de ofi. tra.	Registraduría	Notaría	☒	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código	9795	
Pais: Colombia Municipio: Cundinamarca Departamento: Bogotá D.C.									
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C. NOTARIA 32.									

Datos del inscrito	
Apellidos y nombres completos CASTRO DUQUE RAMIRO	
Documento de identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C C No. 170322 DE BOGOTA	MASCULINO

Datos de la defunción			
Lugar de la Defunción Pais: Departamento: Municipio: Corregimiento o Inspección de Policía: COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.			
Fecha de la defunción		Hora	Número de certificado de defunción
Año: 2004 Mes: 10 Día: 30	04:10 PM	A- 2094375.	
Presunción de muerte			
Lugar de que profiere la sentencia		Fecha de la sentencia	
-----		Año: Mes: Día:	
Documento presentado		Nombre y cargo del funcionario	
Aut. hacón judi. ☐ Certificado Médico ☒		ANDRES DIAZ CAMPOS.- R M No 79982662	

Datos del denunciante	
Apellidos y nombres completos EDGAR DAVID REGINO II	
Documento de identificación (Clase y número)	Firma
C C No 15 030.154 DE LORICA/ CORDOBA	

Primer testigo	
Apellidos y nombres completos	

Documento de identificación (Clase y número)	Firma
-----	-----

Segundo testigo	
Apellidos y nombres completos	

Documento de identificación (Clase y número)	Firma
-----	-----

Fecha de inscripción		Nombre y cargo del funcionario que inscribe	
Año: 2004 Mes: 11 Día: 02		BLANCA RESTREPO NOTARIA	

PADRES: ALFONSO CASTRO		ESPACIO PARA NOTAS	
MERCEDES DUQUE			

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

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

CERTIFICO QUE

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número 56224
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy 05 NOV 2004

NOTARIA 32 DEL
CIRCULO DE BOGOTA D.C.
SECRETARIO DELEGADO

HELEON FIOR
SECRETAR DE FADO PARA GIAR
DPCHEC 1345 200

90

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

20 DIC. 2006

Fecha

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

91

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá
2020

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

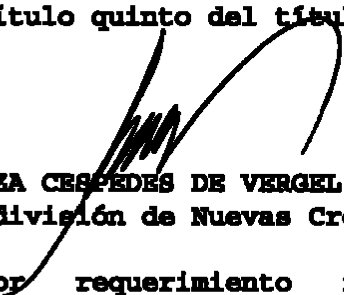
REFERENCIA	Radicación No	06 127716
	Solicitud internacional	PCT/US2005/019415
	Fecha inicio fase nacional	02/01/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No	1511

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

1 La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26 k) Decisión 486

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 FEB. 2007
adpa10