

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-104480-00000-0000

Fecha: 2013-04-24 14:45:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 84

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. **13-104480**

54. TITULO: PRODUCTO PARA EL CUIDADO BUCAL Y
MÉTODOS DE USO Y FABRICACIÓN DEL MISMO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 8/03

71. SOLICITANTE: COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

DOMICILIO: New York, Estados Unidos de América

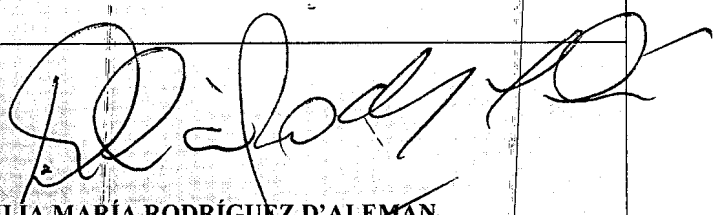
74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-104480- -00000-0000 Fecha: 2013-04-24 14:45:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII Act. 411 PRESENTACION Folios: 84 le radicación
--	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2010/056514	Fecha 12 de Noviembre de 2010
Publicación Internacional No.		WO 2012/064339 A1	Fecha 18 de Mayo de 2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
PRODUCTO PARA EL CUIDADO BUCAL Y MÉTODOS DE USO Y FABRICACIÓN DEL MISMO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 8/03		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 300 Park Avenue New York,		No. TELÉFONO:	
CIUDAD: New York 10022,		CORREO ELECTRONICO:	
PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América		LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de América	
7	INVENTOR (ES) VER HOJA INFORMACION COMPLEMENTARIA		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN	CIUDAD	ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
RODRIGUEZ D'ALEMAN		DILIA MARIA	C.C.41.654.882 T.P.20824 CSJ
DIRECCIÓN	Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6	No. TELÉFONO	6181088
CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	notificaciones@clarkemodet.com.co.
PAÍS	Colombia		
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA AAA/MM/DD

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-037709// 13-032120	Fecha 23/04/2013 08/04/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción 2. ☒ Reivindicaciones 3. ☐ Dibujos y/o figuras 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

ANEXO INVENTORES

- 1.) **LEWUS, Catherine**
(22 Union Hill Road Denville, New Jersey 07834, Estados Unidos de América);
- 2.) **SZEWCZYK, Gregory**
(29 Aberdeen Circle Flemington, New Jersey 08822, Estados Unidos de América);
- 3.) **MELLO, Sarita**
(202 Concord Place North Brunswick, New Jersey 08902, Estados Unidos de América);
- 4.) **SMITH-WEBSTER, Kimdra**
(30 Chinkapin Court Williamstown, New Jersey 08094, Estados Unidos de América);
- 5.) **NESTA, Jason**
(30 Boulevard Road Cedar Knolls, New Jersey 07927, Estados Unidos de América);
- 6.) **DILLON, Rensl**
(3 Beth Ann Way Ewing, New Jersey 08638, Estados Unidos de América);
- 7.) **ARVANITIDOU, Evangelia, S.**
(16 Jackson Avenue Princeton, New Jersey 08540, Estados Unidos de América);
- 8.) **CUIULE, Christine**
(2 Ardleigh Court Mount Laurel, New Jersey 08904, Estados Unidos de América).

000002

PRODUCTO PARA EL CUIDADO ORAL Y MÉTODOS PARA SU USO Y MANUFACTURA

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] Esta invención se refiere a un sistema preservativo para una composición de doble fase de un enjuague bucal que comprende (i) una fase hidrófila que incluye un hidrótrofo, (ii) una fase hidrofóbica, y (iii) un preservativo seleccionado entre metilisotiazolinona, benzoato de sodio, y sorbato de potasio y combinaciones de los mismos, así como métodos para usar y hacer estas composiciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Por su alto contenido de agua, los enjuagues bucales presentan retos particulares al prevenir contaminación microbiana. Los enjuagues bucales de doble fase presentan retos particulares ya que las fases hidrofílica e hidrofóbica debieran permanecer separadas y formar una emulsión temporal cuando se mezclan. La emulsión se revierte espontáneamente a las dos fases originales después del reposo, sin la formación de una emulsión. Ver, por ejemplo, la Publicación de la Patente de Estados Unidos 20090311200, cuyos contenidos están incorporados en este documento como referencia. La selección de un preservativo que sea efectivo y que no altere las propiedades físicas de la formulación de fase dual, no es trivial. Adicionalmente, algunos preservativos afectan negativamente el sabor o la estética del producto. Finalmente, los agentes convencionales tales como los preservativos de etanol y parabeno podrían ser indeseables en ciertas indicaciones o en mercados particulares.

[0003] En consecuencia, existe una necesidad de identificar agentes preservativos mejorados a ser usados en enjuagues bucales de doble fase.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

[0004] Sorprendentemente ahora se ha descubierto que los enjuagues bucales de doble fase que comprenden (i) una fase hidrofílica que incluye un hidrótrofo, (ii) una fase

000003

hidrofóbica, y (iii) un preservativo seleccionado entre metilisotiazolinona, benzoato de potasio, y sorbato de potasio y combinaciones de los mismos, son estables y efectivas.

[0005] La invención así abarca las composiciones para el cuidado oral y métodos para usar las mismas que son efectivos en inhibir o reducir la acumulación de placa, reduciendo los niveles de ácidos productores de bacterias (cariogénicas), re-mineralización de los dientes, e inhibición o reducción de gingivitis. La invención también abarca composiciones y métodos para la limpieza de la cavidad oral y proporciona métodos mejorados de promoción de la salud oral y/o la salud sistémica, incluyendo la salud cardiovascular, por ejemplo, mediante la reducción del potencial para una infección sistémica vía los tejidos orales.

[0006] De este modo la invención proporciona una composición de enjuague bucal (una Composición de la Invención), que comprende (i) una fase hidrofílica que incluye un hidrótopo, (ii) una fase hidrofóbica, y (iii) un preservativo seleccionado entre metilisotiazolinona, benzoato de sodio, sorbato de potasio, y combinaciones de los mismos.

[0007] Las Composiciones de la Invención pueden comprender ingredientes adicionales, por ejemplo, seleccionados de uno o más de agua, surfactantes, solventes, vitaminas, minerales, polímeros, enzimas, humectantes, espesantes, agentes antimicrobianos adicionales, preservativos adicionales, saborizantes, colorantes y/o sus combinaciones. En realizaciones particulares, la invención puede comprender un agente anti-cálculo, por ejemplo poli-fosfato, por ejemplo, pirofosfato, tripolifosfato, o hexametafosfato, por ejemplo, en álcali, por ejemplo, forma de sal de potasio o de sodio, y/o puede comprender un polycarbosilato polimérico aniónico sintético, tal como copolímeros 1:4 hasta 4:1 de anhídrido maleico o ácido con otro monómero insaturado etilénicamente polimerizable, por ejemplo un copolímero de metil vinil éter/anhídrido maleico.

[0008] Son cantidades efectivas para los preservativos en las Composiciones de la Invención, separadamente o en combinación, por ejemplo, como sigue, en peso: MIT (metilisotiazolinona): menos de 0,1%, por ejemplo, 0,0005 – 0,1%, por ejemplo, 0,001%, 0,01% o 0,05%; benzoato de sodio menos de 1%, por ejemplo, 0,1 – 0,5%, por

000004

ejemplo, 0,11% o 0,44%; sorbato de potasio menos de 1%, por ejemplo, 0,05% – 0,5%, por ejemplo, 0,1%.

[0009] La invención además abarca métodos que comprenden la aplicación de composiciones efectivas previa aplicación a la cavidad oral, por ejemplo, enjuagando la cavidad oral, opcionalmente en conjunto con el cepillado, para (i) reducir o inhibir la formación de caries dentales, (ii) reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes, (iii) reducir la hipersensibilidad de los dientes, (iv) reducir o inhibir la gingivitis, (v) promover la cicatrización de llagas o cortes en la boca, (vi) reducir los niveles de bacterias productoras de ácidos, (vii) aumentar los niveles relativos de la bacteria arginolítica, (viii) inhibir la formación de bio-película microbiana en la cavidad oral, (ix) aumentar y/o mantener los niveles en el pH de la placa de al menos pH 5,5 siguiendo el reto del azúcar, (x) reducir la acumulación de placa, (xi) tratar, aliviar o reducir la sequedad de la boca, (xii) limpiar los dientes y la cavidad oral, (xiii) reducir la erosión, (xiv), blanquear los dientes, (xv) inmunizar los dientes contra la bacteria cariogénica; y/o (xvi) promover la salud sistémica, incluyendo la salud cardiovascular, por ejemplo, reduciendo el potencial para la infección sistémica vía los tejidos orales.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

[0010] La invención proporciona así, en una primera realización, un enjuague bucal de fase dual (Composición 1.0), que comprende

una fase hidrofílica que incluye un hidrótopo, una fase hidrofóbica, y una cantidad efectiva de un preservativo seleccionado entre metilisotiazolinona, benzoato de sodio, sorbato de potasio, y combinaciones de los mismos.

Por ejemplo, cualquiera de las siguientes composiciones:

- 1.0.1. Composición 1.0 en donde las fases hidrofóbica e hidrofílica se separan espontáneamente después de la mezcla de las fases y no se emulsifican sustancialmente a temperatura ambiente una hora después del mezclado.
- 1.0.2. Cualquiera de las composiciones precedentes donde el componente hidrótopo de la fase hidrofílica comprende un poli-glicol, un alcohol polihídrico, o una mezcla de los mismos.

000003

- 1.0.3. Cualquiera de las composiciones precedentes donde el componente hidrótopo comprende etilén-glicol, propilén-glicol, glicerina, dietilén-glicol, dipropilén-glicol, tripropilén-glicol, xilén-glicol, 1,3-butilén-glicol, 1,4-butilén-glicol, 1,2,6-hexanetriol, sorbitol, xilitol, o una combinación de los mismos.
- 1.0.4. Cualquiera de las composiciones precedentes donde el componente hidrótopo comprende glicerina y /o propilén-glicol.
- 1.0.5. Cualquiera de las composiciones precedentes donde el componente hidrótopo comprende sorbitol.
- 1.0.6. Cualquiera de las composiciones precedentes donde la fase hidrofóbica comprende un aceite seleccionado entre miristato de isopropilo, aceite mineral, un aceite comestible, y combinaciones de los mismos.
- 1.0.7. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenden desde 1% hasta 90% en volumen de la fase hidrofílica.
- 1.0.8. Cualquiera de las composiciones precedentes que tienen una relación en peso de hidrofóbico a hidrofílico de 15:85.
- 1.0.9. Cualquiera de las composiciones precedentes donde la fase hidrofílica comprende el componente hidrótopo.
- 1.0.10. Cualquiera de las composiciones precedentes la cual está sustancialmente libre de un surfactante catiónico.
- 1.0.11. Cualquiera de las composiciones precedentes donde están presentes los preservativos, separadamente o en combinación, en cantidades en peso: MIT: menos de 0,1%, por ejemplo, 0,0005 – 0,1%, por ejemplo, 0,001%, 0,01% o 0,05%; benzoato de sodio, menos de 1%, por ejemplo, 0,1 – 0,5%, por ejemplo, 0,1% o 0,44%; sorbato de potasio menos de 1%, por ejemplo, 0,05% – 0,5%, por ejemplo, 0,1%.
- 1.0.12. La composición precedente donde el preservativo comprende benzoato de sodio.
- 1.0.13. La composición precedente donde el preservativo comprende benzoato de sodio y sorbato de potasio.

000000

- 1.0.14. La composición precedente que comprenda (i) 0,05% - 0,5% de benzoato de sodio y (ii) 0,05% - 0,2% de sorbato de potasio y/o 0,0005 %- 0,1% de MIT.
- 1.0.15. Cualquiera de las composiciones precedentes donde la fase hidrofílica además comprenda cloruro de cetil piridinio, por ejemplo, en una cantidad de 0,01 - 0,1%, por ejemplo, 0,05%.
- 1.0.16. Cualquiera de las composiciones precedentes donde la fase hidrofílica además comprende un ácido, por ejemplo, un ácido orgánico, por ejemplo, ácido cítrico.
- 1.0.17. Cualquiera de las composiciones precedentes que además consista de un agente anti-cálculo, por ejemplo polifosfato, por ejemplo, pirofosfato, tripolifosfato, o hexametafosfato, por ejemplo, en forma de sal, por ejemplo en forma de sal de sodio o potasio, por ejemplo, en una cantidad de desde 0,1 - 3%.
- 1.0.18. La composición precedente donde el agente anti-cálculo es un pirofosfato seleccionado de pirofosfato de sodio y pirofosfato de tetra-potasio y mezclas de los mismos.
- 1.0.19. La composición precedente que consista de 0,1 a 1% de pirofosfato tetrasódico y 1 - 2% de pirofosfato tetrapotásico, por ejemplo, 0,25 - 0,75% de pirofosfato tetrasódico y 1,0 - 1,5% de pirofosfato tetrapotásico.
- 1.0.20. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenda al menos un polímero seleccionado de los polietilén-glicoles; policarboxilatos poliméricos aniónicos sintéticos, tales como copolímeros de ácido maleico de polivinilmetil éter; polisacáridos (por ejemplo, derivados de celulosa, por ejemplo carboximetil celulosa o gomas polisacáridas, por ejemplo, goma de xantano o goma de carragenina); y combinaciones de los mismos.
- 1.0.21. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenda un policarboxilato polimérico aniónico sintético, por ejemplo, en una cantidad de 1 - 10%, por ejemplo, 2,5 - 7,5%.
- 1.0.22. La composición precedente donde el policarboxilato polimérico aniónico sintético es un copolímero 1:4 a 4:1 de anhídrido maleico o un ácido con otro monómero insaturado etilénicamente polimerizable, por ejemplo, vinil-metil

000007

éter/anhídrido maleico que tenga un peso molecular (PM) de 30.000 hasta 5.000.000 daltones, por ejemplo 1000kD – 3000kD.

- 1.0.23. La composición precedente que comprenda un copolímero de vinil-metil éter/anhídrido maleico que tenga la estructura general $[-CH_2-CH(OCH_3)-CH(COOH)-CH(COOH)-]_n$, una viscosidad CP a 25 °C de 1-3kCP, por ejemplo, $1,7 \times 10^3$ CP, y un peso molecular nominal de 1000kD – 3000kD, por ejemplo, $1,98 \times 10^6$, por ejemplo, en una cantidad por peso de 1-10%, por ejemplo, 5%
- 1.0.24. Cualquiera de las composiciones precedentes que esté libre de etanol.
- 1.0.25. Cualquiera de las composiciones precedentes que además consista de un aminoácido básico libre o en forma de sal, por ejemplo, arginina, por ejemplo en una cantidad de 0,1 – 3%, por ejemplo, 0,8%.
- 1.0.26. Cualquiera de las composiciones precedentes que además comprenda una sal de calcio soluble, por ejemplo, seleccionada entre glicerofosfato de calcio y sales de ácidos carboxílicos solubles, y mezclas de los mismos, por ejemplo, donde la sal de calcio se selecciona entre citrato de calcio, malato de calcio, lactato de calcio, formato de calcio, fumarato de calcio, gluconato de calcio, gluconato lactato de calcio, aspartato de calcio, y propionato de calcio, y mezclas de los mismos.
- 1.0.27. Cualquiera de las composiciones precedentes que además comprenda una fuente de fluoruro, por ejemplo, una sal de fluoruro, por ejemplo, fluoruro de sodio, o donde el fluoruro esté unido covalentemente a otro átomo, por ejemplo, un mono-fluorofosfato, por ejemplo, mono-fluorofosfato de sodio, un fluorosilicato, por ejemplo, fluorosilicato de sodio o fluorosilicato de amonio, o un fluorosulfato, por ejemplo, hexafluorosulfato, aminofluoruro y combinaciones de los mismos.
- 1.0.28. La composición precedente en donde la sal de fluoruro esté presente en una cantidad para proporcionar de 100 hasta 250 ppm de fluoruro disponible.
- 1.0.29. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprendan fluoruro de sodio en una cantidad de 0,01-0,1%, por ejemplo, 0,05%.
- 1.0.30. Cualquiera de las composiciones precedentes donde el pH esté entre 5 y 6,5, por ejemplo, 5,5.

000006

- 1.0.31. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenda además un abrasivo o particulado.
- 1.0.32. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenda un surfactante no iónico, por ejemplo, en una cantidad de desde 0,5-5%, por ejemplo 1-2%, seleccionado entre polaxámeros (por ejemplo, polaxámero 407), polisorbatos (por ejemplo, polisorbato 20), aceite de castor polioxil hidrogenado (por ejemplo, aceite de castor polioxil hidrogenado 40), y sus mezclas.
- 1.0.33. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenda al menos un humectante.
- 1.0.34. Cualquiera de las composiciones precedentes que contenga al menos un humectante seleccionado entre glicerina, sorbitol, propilén-glicol, y combinaciones de los mismos, por ejemplo, en una cantidad total de 10-40%.
- 1.0.35. Cualquiera de las composiciones precedentes que contenga películas poliméricas.
- 1.0.36. Cualquiera de las composiciones precedentes que contenga saborizantes, fragancia y/o colorantes.
- 1.0.37. Cualquiera de las composiciones precedentes que contenga al menos 50% de agua.
- 1.0.38. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenda un agente antibacteriano seleccionado entre difenil éter halogenado (por ejemplo, triclosan), extractos herbales y aceites esenciales (por ejemplo, extracto de romero, extracto de té, extracto de magnolia, timol, mentol, eucaliptol, geraniol, carvacrol, citral, hinoquitol, catecol, salicilato de metilo, galato de epigallocatequina, epigallocatequina, ácido gálico, extracto de miswak, extracto de espino de mar), bisguanidas antisépticas (por ejemplo, clorexidina, alexidina o octenidina), compuestos de amoníaco cuaternarios (por ejemplo, cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de benzalconio, cloruro de tetradecilpiridinio (TPC), cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC)), antisépticos fenólicos, hexetidina, octenidina, sanguinarina, yoduro de povidona, delmopinol, salifluoruro, otros iones metálicos (por ejemplo, sales de zinc, por

000009

ejemplo citrato de zinc, sales estañosas, sales de cobre, sales de hierro), sanguinarina, propolis y agentes oxigenadores (por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peroxiborato o peroxicarbonato de sodio amortiguado), ácido ftálico y sus sales, ácido monoperftálico y sus sales y ésteres, estearato ascórbico, oleoil sarcosina, sulfato de alquilo, dioctil sulfasuccinato, salicil anilida, bromuro de domifeno, delmopinol, octapinol y otros derivados piperidínicos, preparaciones de nicina, sales de clorito, y mezclas de cualquiera de las precedentes.

- 1.0.39. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenda un antioxidante, por ejemplo, seleccionado del grupo consistente de Co-enzima Q10, PQQ, Vitamina C, Vitamina E, Vitamina A, anetol-ditiona, y sus mezclas.
- 1.0.40. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenda un agente blanqueador.
- 1.0.41. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenda un agente blanqueador seleccionado entre un blanqueador activo seleccionado del grupo consistente de peróxidos, cloritos metálicos, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos, hipocloritos, y combinaciones de los mismos.
- 1.0.42. Cualquiera de las composiciones precedentes que además comprenda peróxido de hidrógeno o una fuente de peróxido de hidrógeno, por ejemplo, peróxido de úrea o una sal de peróxido o un complejo (por ejemplo, tal como sales de peroxifosfato, peroxicarbonato, perborato, peroxisilicato, o persulfato; por ejemplo, peroxifosfato de calcio, perborato de sodio, peróxido de carbonato de sodio, peroxifosfato de sodio y persulfato de potasio), o complejos poliméricos de peróxido de hidrógeno tales como complejos poliméricos de peróxido de hidrógeno/polivinil-pirrolidona.
- 1.0.43. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenda un agente que interfiera con o prevenga la adición bacteriana, por ejemplo, solbrol o quitosan.
- 1.0.44. Cualquiera de las composiciones precedentes que además contenga una sal de potasio fisiológicamente aceptable, por ejemplo, nitrato de potasio o cloruro de potasio, en cantidad efectiva para reducir la sensibilidad de la dentina.

000010

1.0.45. Cualquiera de las composiciones precedentes que contenga desde 0,01% hasta 1% de una sal de potasio fisiológicamente aceptable, por ejemplo, nitrato de potasio y/o cloruro de potasio.

1.0.46. Cualquiera de las composiciones precedentes efectivas al aplicarlas a la cavidad oral, por ejemplo, por enjuague, opcionalmente en conjunción con el cepillado, para (i) reducir o inhibir la formación de caries dentales, (ii) reducir, reparar o inhibir lesiones pre-caries del esmalte, por ejemplo, como se detecta por fluorescencia cuantitativa inducida por luz (QLF por sus siglas en inglés) o medición eléctrica de caries (ECM, por sus siglas en inglés), (iii) reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes, (iv) reducir la hipersensibilidad de los dientes, (v) reducir o inhibir la gingivitis, (vi) promover la cicatrización de llagas o cortes en la boca, (vii) reducir los niveles de ácidos productores de bacterias, (viii) aumentar los niveles relativos de la bacteria arginolítica, (ix) inhibir la formación de bio-película microbiana en la cavidad oral, (x) elevar y/o mantener el pH de la placa a niveles de al menos pH 5,5 siguiendo el reto del azúcar, (xi) reducir la acumulación de placa, (xii) tratar, aliviar o reducir la sequedad de la boca, (xiii) limpiar los dientes y la cavidad oral, (xiv) reducir la erosión, (xv) prevenir las manchas y/o blanquear los dientes, (xvi) inmunizar los dientes contra la bacteria cariogénica; y/o (xvii) promover la salud sistémica, incluyendo la salud cardiovascular, por ejemplo, mediante la reducción del potencial para la infección sistémica vía los tejidos orales.

1.0.47. Una composición obtenida u obtenible mediante la combinación de ingredientes como se enumeran en cualquiera de las composiciones precedentes.

[0011] Los niveles de ingredientes activos variarán en base a la naturaleza del sistema de liberación y el activo en particular. Por ejemplo, la sal de zinc puede estar presente en niveles desde, por ejemplo, 0,05 hasta 2% en peso, por ejemplo, 0,1 hasta 1% en peso. El fluoruro puede estar presente en niveles de, por ejemplo, 25 hasta 250 ppm, o hasta 10 veces mayor para un producto de tratamiento profesional o una prescripción. Los niveles de antibacteriano adicional variarán similarmente, dependiendo del agente usado.

000011

Por ejemplo, un enjuague bucal de triclosan puede contener, por ejemplo, 0,03 % en peso de triclosan.

[0012] En otra realización, la invención abarca un método para mejorar la salud oral que comprende la aplicación de una cantidad efectiva de la composición oral expuesta anteriormente a la cavidad oral de un sujeto necesitado de ello, por ejemplo, un método para

- i. reducir o inhibir la formación de caries dentales,
- ii. reducir, reparar o inhibir lesiones tempranas del esmalte, por ejemplo, las que se detectan mediante fluorescencia cuantitativa por luz inducida (QLF) o medición eléctrica de caries (ECM),
- iii. reducir o inhibir la desmineralización y promover la re-mineralización de los dientes,
- iv. reducir la hipersensibilidad de los dientes,
- v. reducir o inhibir la gingivitis,
- vi. promover la cicatrización de llagas o cortes en la boca,
- vii. inhibir la formación de bio-película microbiana en la cavidad oral,
- viii. elevar y/o mantener el pH de la placa a niveles de al menos pH 5,5 siguiendo el reto del azúcar,
- ix. reducir la acumulación de placa,
- x. tratar la sequedad de la boca,
- xi. promover la salud sistémica, incluyendo la salud cardiovascular, por ejemplo, mediante la reducción del potencial para la infección sistémica vía los tejidos orales,
- xii. reducir la erosión de los dientes,
- xiii. inmunizar (o proteger) los dientes contra la bacteria cariogénica y sus efectos , y/o
- xiv. limpiar los dientes y la cavidad oral.

[0013] La invención además comprende el uso de cualquiera de metilisotiazolinona, benzoato de sodio, sorbato de potasio y combinaciones de los mismos en la manufactura de una Composición de la Invención, por ejemplo, para su uso en cualquiera de las indicaciones expuestas en el método mencionado anteriormente.

[0014] Las composiciones de la presente invención comprenden una fase hidrofílica y una hidrofóbica, y un componente hidrótopo, las cuales cuando se mezclan forman una emulsión temporal aceite-en-agua, la cual se rompe y separa nuevamente en las fases hidrofóbica e hidrofílica dentro de los próximos 5 segundos a una hora después de mezclados. Se ha determinado sorprendentemente que la separación de las fases hidrofóbica e hidrofílica es completa, por ejemplo, sin emulsión existente entre las dos fases. Sin pretender estar limitado por la teoría, se cree que el alto HLB (siglas en inglés de balance hidrofílico-lipofílico) de la fase hidrofóbica permite la separación completa de las dos fases.

[0015] La fase hidrofóbica de la composición de la presente invención podría contener cualquier líquido hidrofóbico oralmente aceptable, por ejemplo, generalmente reconocido como seguro. Tales materiales son conocidos en el campo, y pueden incluir miristato de isopropilo, parafina líquida (aceite mineral), aceites comestibles tales como aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de coco, aceite de soya, y combinaciones de los mismos. Una fase hidrofóbica preferida comprende parafina líquida, miristato de isopropilo. Preferiblemente, la fase hidrofóbica tiene un HLB de desde 7 hasta 12, por ejemplo, 10.

[0016] La fase hidrofílica de las composiciones de la presente invención es de base acuosa, por ejemplo, con un contenido desde 40% hasta 95% en peso de agua. Otros materiales útiles pueden incluir también alcoholes, humectantes, o polímeros oralmente aceptables. Un humectante sobre una base pura humectante, generalmente incluye 10% hasta 50% en una realización o 15% hasta 25% en otra realización en peso de la composición de enjuague bucal. La fase hidrofílica puede incluir opcionalmente uno o más polímeros, por ejemplo, en la fase hidrofílica, tales como copolímeros de polivinilmetil éter de ácido maleico, polisacáridos (por ejemplo derivados de celulosa, por ejemplo carboximetil celulosa, o gomas polisacáridas, por ejemplo, goma de xantano o goma de

carragenina). Las composiciones de la presente invención pueden contener un copolímero de poli-vinil-metil-éter/anhídrido maleico (PVME/MA) oralmente aceptable. El copolímero PVME/MA está presente desde 0,1% hasta 20%, por ejemplo 0,5% hasta 10% en peso. Generalmente la relación metil-vinil-éter a anhídrido maleico en el copolímero es 1:4 a 4:1, y el copolímero tiene un peso molecular promedio de 30.000 a 1.000.000, por ejemplo 30.000 a 500.000. Preferiblemente los copolímeros PVME/MA incluyen aquellos bajo la marca GANTREZ de ISP (Wayne, Nueva Jersey, EE.UU.). El copolímero PVME/MA puede actuar también como un agente mejorador antibacteriano si está presente en una cantidad efectiva para mejoramiento antibacteriano.

[0017] Los hidrótopos se conocen en el campo de trabajo, e incluyen compuestos que solubilizan los compuestos hidrofóbicos en soluciones acuosas. Los hidrótopos son compuestos anfifílicos de bajo peso molecular que se asemejan a los surfactantes en tanto como que tienen grupos hidrofílicos, y en términos surfactantes, lo que se puede describir como un hidrófobo de bajo peso molecular. El grupo hidrofílico se puede anexar a una entidad orgánica que es un grupo muy corto para conferir verdaderas propiedades activas superficiales. Los hidrótopos utilizables en la presente invención pueden incluir sulfonatos aromáticos, ésteres aromáticos de fosfato, di y poli-carboxilatos, poliglicoles, y alcoholes, incluyendo alcoholes polihídricos. Los hidrótopos utilizables en la presente invención tienen un valor HLB de desde 7 hasta 18. Aunque se puede usar cualquier hidrótopo en la presente invención (preferiblemente GRAS), el hidrótopo puede tener un valor HLB similar a aquél de la fase hidrofóbica, y así, el hidrótopo exacto a utilizar en las composiciones dependerá de la composición de la fase hidrofóbica. Preferiblemente, el HLB del sistema de acoplamiento es mayor que el HLB de la fase hidrofóbica, por ejemplo, 10%, 15%, 20%, o 30% mayor que el HLB de la fase hidrofóbica. Los métodos para determinar el HLB son bien conocidos para aquellos expertos en el campo de trabajo. El componente hidrótopo en la presente invención comprende uno o más poliglicoles y/o alcoholes polihídricos, preferiblemente un diol y/o un triol. Preferiblemente, el sistema de acoplamiento contiene glicerina y propilén-glicol. La relación exacta de la glicerina y el propilén-glicol en el sistema de acoplamiento dependerá del HLB deseado del componente hidrótopo de la presente invención. Como el hidrótopo no tiene propiedades surfactantes, la fase de dispersión de la fase aceite en el

agua no es estable termodinámicamente, y una emulsión formada al mezclar las dos fases, se revierte en fases distintas y separadas inmediatamente después de mezcladas.

[0018] Las composiciones de la presente invención, incorporan uno o más surfactantes los cuales son conocidos en el campo de trabajo. Los surfactantes adecuados incluyen aquéllos que son razonablemente estables a través de un amplio rango de pH, por ejemplo, surfactantes aniónicos, catiónicos, non-iónicos o zwitteriónicos. Los surfactantes preferidos son los surfactantes non-iónicos. Preferiblemente, la cantidad de surfactante en las composiciones de la presente invención se reduce para minimizar la dispersión de la fase hidrofóbica en la fase hidrofílica en la creación de emulsiones que no se separan dentro de los 2 minutos siguientes a la mezcla de las fases. Se ha encontrado sorprendentemente que minimizando el contenido de surfactante y la presencia de hidrótrofos se permite una separación eficiente de las dos fases. En una realización de la presente invención, las composiciones orales están libres, o sustancialmente libres, de surfactantes, especialmente surfactantes aniónicos, catiónicos, y zwitteriónicos. Los surfactantes non-iónicos se pueden usar en cantidades limitadas en la presente invención. Estos surfactantes non-iónicos se pueden definir como compuestos producidos por la condensación de grupos de óxido de alquileo (hidrofílicos por naturaleza) con un compuesto hidrofóbico orgánico que puede ser de naturaleza alifática o alquil-aromática. Los ejemplos de surfactantes non-iónicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, los Plurónicos, condensados de óxido de polietileno de fenoles de alquilo, productos derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto de reacción de óxido de propileno y etilendiamina, condensados de óxido de etileno de alcoholes alifáticos, óxidos de amina terciaria de cadena larga, óxidos de fosfina terciaria de cadena larga, sulfóxidos de dialquilo de cadena larga y mezclas de dichos materiales. Las composiciones de la presente invención pueden contener desde 0,0001% hasta 0,01% en peso de un surfactante.

[0019] Las composiciones de la invención son de uso tópico en la boca y por este motivo las sales que se usan en la presente invención deben ser seguras para dicho uso, en las cantidades y concentraciones provistas. Las sales adecuadas incluyen sales conocidas en el campo de trabajo como sales farmacéuticamente aceptables y consideradas generalmente aceptables fisiológicamente en las cantidades y concentraciones provistas.

Las sales fisiológicamente aceptables incluyen aquéllas derivadas de ácidos o bases orgánicos o inorgánicos aceptables farmacéuticamente, por ejemplo sales de adición ácida formadas por ácidos que formen un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, sal de bromuro o hidrocloreuro, y sales de adición básicas formadas por bases que formen un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo aquéllas derivadas de metales alcalinos tales como potasio y sodio o metales de tierras alcalinas como calcio y magnesio. Las sales fisiológicamente aceptables se pueden obtener usando los procedimientos estándar conocidos en el campo de trabajo, por ejemplo, reaccionando un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado que contenga un anión fisiológicamente aceptable.

[0020] Fuente de Ion Fluoruro: Las composiciones para el cuidado oral pueden además incluir una o más fuentes de iones fluoruro, por ejemplo, sales solubles de fluoruro. Se puede emplear una amplia variedad de materiales productores de iones fluoruro como fuente de fluoruro soluble en las presentes composiciones. Se encuentran ejemplos de materiales productores de iones de fluoruro adecuados en la Patente de los Estados Unidos N° 3,535,421, para Briner y otros; Patente de los Estados Unidos N° 4,885,155, para Parran, Jr. y otros; y en la Patente de los Estados Unidos 3,678,154, para Widder y otros, incorporadas en este documento como referencia. Las fuentes representativas de iones fluoruro incluyen, pero no están limitadas a, fluoruro estañoso, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato de sodio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluoruro de amina, fluoruro de amonio, y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones la fuente de iones fluoruro incluye fluoruro estañoso, fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio así como mezclas de los mismos. Donde la formulación comprenda sales de calcio, las sales de fluoruro son preferiblemente sales donde el fluoruro está enlazado covalentemente a otro átomo, por ejemplo, en el monofluorofosfato de sodio, más que meramente ligado iónicamente, por ejemplo, como en el fluoruro de sodio.

Agentes Saborizantes

[0021] Las composiciones para el cuidado oral de la invención, también pueden incluir un agente saborizante. Los agentes saborizantes que se usan en la práctica de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, aceites esenciales y varios aldehídos

000016

saborizantes, ésteres, alcoholes, y materiales similares, así como endulzantes tales como sacarina de sodio. Los ejemplos de los aceites esenciales incluyen aceite de menta verde, menta, gaulteria, azafrán, clavo, salvia, eucalipto, mejorana, canela, limón, lima, toronja y naranja. También son utilizados químicos como el mentol, carvona, y anetol. Ciertas realizaciones emplean los aceites de menta y menta verde.

[0022] El agente saborizante se incorpora en la composición oral en una concentración de 0,01 hasta 1 % en peso.

Agentes quelantes y anti-cálculo

[0023] Las composiciones para el cuidado oral de la invención también pueden incluir opcionalmente uno o más agentes quelantes capaces de acomplejar el calcio que se encuentra en las paredes de la celda de la bacteria. La unión de este calcio debilita la pared de la celda de la bacteria y aumenta la lisis bacteriana.

[0024] Un grupo de agentes adecuados para su uso como agentes quelantes o anti-placa en la presente invención son los pirofosfatos solubles. Las sales de pirofosfato usadas en las presentes composiciones pueden ser cualquiera de las sales de pirofosfato de metales alcalinos. En ciertas realizaciones, las sales incluyen pirofosfato de metal tetra alcalino, pirofosfato diácido de metal dialcalino, pirofosfato monoácido de metal trialcalino y sus mezclas, donde los metales alcalinos son sodio o potasio. Las sales son utilizables en sus formas, hidratadas y no-hidratadas. Una cantidad efectiva de sal de pirofosfato utilizable en la presente composición es generalmente suficiente para proveer al menos 0,5 % en peso de iones de pirofosfato, 0,9 – 3 en peso%.

[0025] Estos compuestos también contribuyen a la preservación de las composiciones al disminuir la actividad del agua.

Enzimas

[0026] Las composiciones para el cuidado oral de la invención también pueden incluir opcionalmente una o más enzimas. Las enzimas útiles incluyen cualquiera de las proteasas, glucanohidrolasas, endoglicosidasas, amilasa, lipasas y mucinasas disponibles o mezclas compatibles de las mismas. En ciertas realizaciones, la enzima es una proteasa, dextranasa, endoglicosidasa y mutanasa. En otra realización, la enzima es papaína,

000017

endoglicosidasa o una mezcla de dextranasa y mutanasa. En la Patente de los Estados Unidos N° 5,000,939 para Dring y otros, la Patente de los Estados Unidos N° 4,992,420; la Patente de los Estados Unidos N° 4,355,022; la Patente de los Estados Unidos N° 4,154,815; la Patente de los Estados Unidos N° 4,058,595; la Patente de los Estados Unidos N° 3,991,177; y la Patente de los Estados Unidos N° 3,696,191, todas incorporadas en este documento como referencia, están expuestas enzimas adicionales adecuadas para su uso en la presente invención. Una enzima de una mezcla de varias enzimas compatibles en la presente invención constituye 0,002% a 2,0% en una realización o 0,05% a 1,5% en otra realización o aun en otra realización 0,1% a 0,5%.

Agua

[0027] El agua está presente en las composiciones orales de la invención. El agua empleada en la preparación de composiciones orales comerciales debe ser desionizada y estar libre de impurezas orgánicas. El agua comúnmente constituye el balance de la composición e incluye 10% a 90%, por ejemplo, 40% a 70% en peso de la composición oral. Esta cantidad de agua incluye el agua libre que se añade más el agua que se introduce con otros materiales tales como sorbitol o cualquier componente de la invención.

Humectantes

[0028] Dentro de ciertas realizaciones de las composiciones orales, es deseable también incorporar un humectante para reducir la evaporación y también contribuir con la preservación mediante la disminución de la actividad del agua. Ciertos humectantes pueden impartir también una dulzura deseable o sabor a las composiciones. El humectante, sobre una base de humectante puro, generalmente incluye 15% a 70% en una realización o 30% a 65% en otra realización en peso de la composición.

[0029] Los humectantes adecuados incluyen alcoholes polihídricos comestibles tales como glicerina, sorbitol, xilitol, propilén-glicol así como otros polialcoholes y mezclas de estos humectantes. Se pueden usar mezclas de glicerina y sorbitol en ciertas realizaciones como el componente humectante de la composición descrita en este documento.

[0030] La presente invención en el aspecto método, implica la aplicación a la cavidad oral de una cantidad segura y efectiva de las composiciones descritas en este documento.

[0031] Las composiciones y métodos relacionados con la invención son utilizables como método para proteger los dientes facilitando la reparación y re-mineralización, en particular para reducir o inhibir la formación de caries dentales, reducir o inhibir la desmineralización y promover la re-mineralización de los dientes, reducir la hipersensibilidad de los dientes, y reducir, reparar o inhibir lesiones tempranas del esmalte, por ejemplo, como se detecta por la fluorescencia cuantitativa de luz inducida (QLF) o por medición electrónica de caries (ECM).

[0032] El mejoramiento de la salud oral también aporta beneficios en la salud sistémica, porque los tejidos orales pueden ser una puerta de entrada para las infecciones sistémicas. Una buena salud oral está asociada con la salud sistémica, incluyendo la salud cardiovascular. Las composiciones y métodos de la invención son por consiguiente útiles para mejorar la salud sistémica, incluyendo la salud cardiovascular.

[0033] Como se ha aplicado en todo el trabajo, los rangos se usan como un recurso para describir todos y cada uno de los valores que están dentro del rango. Cualquier valor dentro del rango puede ser seleccionado como el término del rango. En adición, todas las referencias citadas en este documento están incorporadas en su totalidad como referencia. En el evento de un conflicto entre una definición en la presente revelación y aquella de una referencia citada, prevalece la presente revelación. Se entiende que cuando se describen las formulaciones, se pueden describir en términos de sus ingredientes, como se estila en el campo de trabajo, no obstante que estos ingredientes puedan reaccionar uno con otro en la formulación actual cuando esta se prepara, se almacena y usa, y que dichos productos son propuestos para ser cubiertos por las formulaciones descritas.

[0034] Los siguientes ejemplos describen además y demuestran realizaciones ilustrativas dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos se dan solamente para ilustración y no se pueden considerar como limitaciones de esta invención ya que son posibles muchas variaciones sin apartarse del espíritu y del alcance de la misma. Varias modificaciones de la invención en adición a aquellas mostradas y descritas en este

000012

documento deberán ser aparentes para aquellos expertos en el campo de trabajo y se pretende que formen parte de las reivindicaciones anexas.

EJEMPLO 1 – Enjuagues bucales

[0035] Las formulaciones de la invención están preparadas con los siguientes ingredientes, se indican porcentajes de peso con respecto a la formulación doble fase final:

Ingredientes

	Fase A (hidrofóbica)	Fase B (hidrofilica)
Glicerina	----	7,5
Aceite Mineral	12	---
Fluoruro de Sodio	---	0,05
Sacarina de Sodio	---	0,08
Ácido Cítrico – Anhidro	---	0,01
Fosfato Monosódico anhidro	---	0,05
Surfactante	---	0,1
Sabor	1,1	---
Colorante	0,00012	0,004
Sorbato de Potasio	---	0,1
Benzoato de Sodio	---	0,11
Cloruro de Cetil Piridinio	---	0,05
Agua	---	Balance
pH	N/A	5,5

[0036] Para optimizar el sistema preservativo, se sustituyen diferentes preservativos por sorbato de potasio y/o benzoato de sodio en la formulación descrita anteriormente, y las

características de la formulación probada para eficacia antimicrobiana de la fase hidrofílica, impacto en sabor, e impacto estético.

[0037] La Prueba de Efectividad en la Preservación Antimicrobiana se usa para determinar la efectividad en la preservación antimicrobiana de las formulaciones producidas a base de agua por medio de una prueba de reto doble. Los productos se desarrollan para resistir retos microbianos introducidos por el uso normal del consumidor. La prueba se efectúa con una muestra envejecida (13 semanas, 40°C). La prueba usa dos conjuntos de micro-organismos: bacteria/levadura y moho. Se reta el producto a un nivel del 1% al día 0 y al día 7. Se monitorea la reducción del inóculo durante un período de 28 días. Los siguientes son los criterios de aceptación para las fórmulas de enjuague bucal:

-Las bacterias y la Levadura deben mostrar una reducción de 99.9% (3 logs) del inóculo bacteriano como se determina mediante el recuento en placa en el día 7 siguiente a cada inoculación. Sin aumento después del día 7 de la segunda inoculación y por el resto de la prueba dentro de la variación normal de los datos.

-El moho debe mostrar un 90.0% de reducción (1 log) del inóculo de hongo como se determina por recuento en placa en el día 14 siguiente a la segunda inoculación (día 21). Sin aumento después del día 14 al día 21 de la segunda inoculación de la prueba dentro de la variación normal de los datos.

[0038] El sabor se evalúa mediante una evaluación organoléptica por saboristas entrenados.

[0039] La estética se evalúa mediante comparación visual con una muestra control que tenga el mismo tipo y niveles de agentes colorantes y saborizantes.

[0040] Los resultados de las pruebas comparativas son como sigue, donde una “√” indica que se cumplen los criterios, y una “X” indica que no se cumplen los criterios.

Preservativo	Benzoato de Na@ 0,44%	Benzoato de Na @ 0,11%	0,11% Benzoato de Na /0,1% Sorbato de K	0,11% Na /0,001%MIT
Micro robustez	√	X	√	√
Efectividad <i>in vitro</i> .	√	√	√	√
Impacto en sabor	X	√	√	√

000021

Impacto en la estética	√	√	√	√
------------------------	---	---	---	---

El benzoato de sodio proporciona un control microbiano aceptable solo a 0,44%, pero este nivel tiene un efecto contrario en sabor. Cuando se reduce la cantidad de benzoato de sodio, el nivel de micro-robustez se reduce. La formulación ideal es una combinación de benzoato de sodio al 0,11% con bajos niveles de sorbato de potasio (0,1%) o metilisotiazolinona (MIT) (0,001%), los cuales tienen buena eficacia antimicrobiana sin efectos adversos sobre el sabor o la apariencia del producto.

Lo que se reivindica es:

1. Un enjuague bucal de doble fase que comprende una fase hidrofílica, una fase hidrofóbica, un hidrótopo, y una cantidad efectiva de un preservativo seleccionado entre metilisotiazolinona, benzoato de sodio, sorbato de potasio, y combinaciones de los mismos.
2. El enjuague bucal de la reivindicación 1 donde el componente hidrótopo comprenda glicerina y/o propilén-glicol.
3. El enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde la fase hidrofóbica consista de un aceite seleccionado entre miristato de isopropilo, aceite mineral, un aceite comestible, y combinaciones de los mismos.
4. El enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde la fase hidrofílica comprenda el componente hidrótopo.
5. El enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde estén presentes preservativos, separadamente o en combinación, en cantidades en peso: MIT 0,0005 – 0,15%; benzoato de sodio 0,1 – 0,5%; sorbato de potasio 0,05% – 0,5.
6. El enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprenda: (i) 0,05% - 0,5% benzoato de sodio y (ii) 0,05% - 0,2% sorbato de potasio y/o 0,0005 %– 0,01% MIT.
7. El enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde la fase hidrofílica además contenga cloruro de cetil-piridinio, por ejemplo, en una cantidad de desde 0,01 – 0,1%, por ejemplo, 0,05%.
8. El enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprenda además un pirofosfato.
9. El enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprenda además un policarboxilato polimérico aniónico sintético.
10. El enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprenda además una fuente de ión fluoruro.

000023

11. El enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones precedentes que esté libre de etanol.
12. El enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprenda además uno o más humectantes, saborizantes y surfactantes.
13. El enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde la fase hidrofílica comprende una cantidad efectiva de preservativo.
14. Un método para mejorar la salud oral que comprende la aplicación de una cantidad efectiva del enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones precedentes a la cavidad oral de un sujeto que lo necesita para:
 - a. reducir o inhibir la formación de caries dental,
 - b. reducir, reparar o inhibir lesiones tempranas del esmalte,
 - c. reducir o inhibir la desmineralización y promover la re-mineralización de los dientes,
 - d. reducir la hipersensibilidad de los dientes,
 - e. reducir o inhibir la gingivitis,
 - f. promover la cicatrización de llagas o cortes en la boca,
 - g. inhibir la formación de bio-película microbiana en la cavidad oral,
 - h. aumentar y/o mantener el pH de la placa en niveles de al menos 5,5 pH de la placa después del reto del azúcar,
 - i. reducir la acumulación de placa,
 - j. tratar, aliviar o reducir la sequedad de la boca,
 - k. blanquear los dientes,
 - l. mejorar la salud sistémica, incluyendo la salud cardiovascular,
 - m. reducir la erosión de los dientes,
 - n. inmunizar los dientes contra la bacteria cariogénica y sus efectos, y/o
 - o. limpiar los dientes y la cavidad oral.

RESUMEN DE LA REVELACIÓN

Esta invención se relaciona con un enjuague bucal de doble fase que comprende una fase hidrofílica, una fase hidrofóbica, y un hidrótrofo, donde la fase hidrofílica contiene una cantidad efectiva de un preservativo seleccionado entre metilisotiazolinona, benzoato de sodio, sorbato de potasio, y combinaciones de los mismos, así como métodos para su uso y fabricación de estas composiciones.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 May 2012 (18.05.2012)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/064339 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 8/03 (2006.01) A61K 8/368 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01) A61K 8/49 (2006.01)
A61K 8/36 (2006.01) A61Q 11/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2010/056514

(22) International Filing Date:

12 November 2010 (12.11.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **LEWUS, Catherine** [US/US]; 22 Union Hill Road, Denville, New Jersey 07834 (US). **SZEWCZYK, Gregory** [US/US]; 29 Aberdeen Circle, Flemington, New Jersey 08822 (US). **MELLO, Sarita** [BR/US]; 202 Concord Place, North Brunswick, New Jersey 08902 (US). **SMITH-WEBSTER, Kimdra** [GB/US]; 30 Chinkapin Court, Williamstown, New Jersey 08094 (US). **NESTA, Jason** [US/US]; 30 Boulevard Road, Cedar Knolls, New Jersey 07927 (US). **DILLON, Rensl** [US/US]; 3 Beth Ann Way, Ewing, New Jersey 08638 (US). **ARVANITIDOU, Evangelia S.** [US/US]; 16 Jackson Avenue, Princeton,

New Jersey 08540 (US). **CUIULE, Christine** [US/US]; 2 Ardleigh Court, Mount Laurel, New Jersey 08904 (US).

(74) Agent: **TRAUT, Donald L.**; Colgate-Palmolive Company, Patent Department, 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

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

(57) Abstract: This invention relates to a dual phase mouthwash comprising a hydrophilic phase, a hydrophobic phase, and a hydrotrope, wherein the hydrophilic phase comprises an effective amount of a preservative selected from methylisothiazolinone, sodium benzoate, potassium sorbate, and combinations thereof, as well as to methods of using and of making such compositions.

WO 2012/064339 A1

000026

Our Ref: 9226-00-WO-OC

27 August 2012

Attn: International Preliminary Examining Authority
European Patent Office,
P.B. 5818 Patentlaan 2,
NL-2280 HV Rijswijk,
The Netherlands.

BY FAX ONLY

Dear Sirs,

Intl. Patent Appln. No. PCT/US2010/056514
Colgate-Palmolive Company

We refer to the Written Opinion of the International Searching Authority dated 20 October 2011 and to the above-identified application.

We file herewith an amended set of claims 1 to 13 to replace the claims currently on file. We also file herewith amended pages 1 to 4 of the description. For the convenience of the Examiner, a manuscript-amended version of the amendments to the claims and description is also provided.

Claim 1 has been amended to incorporate the feature of claim 6, which is now deleted. Thus claim 1 now recites:

"A dual phase mouthwash comprising

- a hydrophilic phase,
- a hydrophobic phase,
- a hydrotrope, and
- a preservative

wherein the preservative comprises

- (i) sodium benzoate and
- (ii) potassium sorbate and/or methylisothiazolinone

and wherein the mouthwash comprises (a) 0.05% - 0.5% sodium benzoate and
(b) 0.05% to 0.2% potassium sorbate and/or 0.0005% - 0.01% MIT.

000027

Basis for the amendments to claim 1 is provided by the application as originally filed, for example on page 2 at paragraph [0006] and [0008] and by claim 6 as previously on file.

The remaining claims have been renumbered where necessary to take account of these amendments.

New claim 13 has been added and is directed to a dual phase mouthwash according to any of claims 1 to 11 for use in a method to reduce or inhibit formation of dental caries, reduce, repair or inhibit early enamel lesions, reduce or inhibit demineralization and promote remineralization of the teeth, reduce hypersensitivity of the teeth, reduce or inhibit gingivitis, promote healing of sores or cuts in the mouth, inhibit microbial biofilm formation in the oral cavity, raise and/or maintain plaque pH at levels of at least pH 5.5 following sugar challenge, reduce plaque accumulation, treat, relieve or reduce dry mouth, whiten teeth, enhance systemic health, including cardiovascular health, reduce erosion of the teeth, immunize the teeth against cariogenic bacteria and their effects, and/or clean the teeth and oral cavity.

Basis for this new claim is provided by the application as originally filed, for example on page 14 at paragraphs [0031] to [0032].

The description has been amended to render it consistent with the amendments to the claims.

The applicant submits that the claims as now amended are novel and inventive over the prior art cited in the Written Opinion. None of the prior art documents D1 to D6 disclose or suggest a mouthwash comprising the combination of (i) sodium benzoate and (ii) potassium sorbate and/or methylisothiazolinone.

D1 discloses an oil-in-water microemulsion concentrate consisting essentially of water, hydrophobic flavour or fragrance oil and one or more surfactants. Mouthwash formulations comprising sodium benzoate are also disclosed. There is however no disclosure of a mouthwash according to claim 1 as now amended comprising (i) sodium benzoate and (ii) potassium sorbate

and/or methylisothiazolinone. There is no mention of potassium sorbate or methylisothiazolinone at all.

D2 discloses a composition comprising an oil phase and a water phase. D2 also discloses compositions comprising sodium benzoate. There is however no disclosure of a mouthwash comprising (i) sodium benzoate and (ii) potassium sorbate and/or methylisothiazolinone.

The Examiner has already acknowledged that the claims are novel over D3 to D6. None of these documents disclose a mouthwash comprising (i) sodium benzoate and (ii) potassium sorbate and/or methylisothiazolinone.

As discussed in the application, using a combination of (i) sodium benzoate and (ii) potassium sorbate and/or methylisothiazolinone as the preservative in a mouthwash provides good antimicrobial efficacy without detrimental effects on flavour or appearance of the product. It has previously been difficult to select a suitable preservative for dual phase mouthwash compositions that does not impair the physical properties of the dual phase formulation and does not negatively affect the taste or aesthetics of the product.

Nowhere in the prior art is it disclosed or suggested to select this particular combination of preservatives in order to provide a mouthwash that is stable and effective and wherein the preservative neither impairs the physical properties of the formulation nor negatively affects the taste or aesthetics of the product.

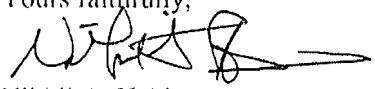
Regarding the Examiner's comments re Item V, paragraph 3, the applicant does not wish to comment at this stage in the prosecution of the application.

Regarding the Examiner's comments re Item VIII, paragraph 1, it is submitted that the claims as now amended are clear. The term "effective" has been deleted from claim 1 and it is submitted that this objection is thus overcome.

Regarding the Examiner's comments re Item VIII, paragraph 2, the applicant does not wish to comment at this stage in the prosecution of the application.

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

Yours faithfully,



Nikhil A. Heble
Colgate-Palmolive Company

000030

**PRODUCTO PARA EL CUIDADO BUCAL Y MÉTODOS DE USO
Y FABRICACIÓN DEL MISMO**

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a un sistema de conservación de una composición de enjuague bucal de fase doble que comprende (i) una fase hidrofílica que incluye un hidrótopo, (ii) una fase hidrofóbica, y (iii) un conservante
10 que se selecciona de metilisotiazolinona, benzoato de sodio, y sorbato de potasio y combinaciones de los mismos, así como a métodos para usar y fabricar estas composiciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

Dado su alto contenido de agua, los enjuagues bucales presentan desafíos particulares en la prevención de contaminación microbiana. Los enjuagues bucales de fase doble presentan desafíos particulares en cuanto que las fases
20 hidrofílica e hidrofóbica deberán permanecer separadas y formar una emulsión temporal al mezclarse. La emulsión vuelve espontáneamente a las dos fases originales luego de reposar, sin la formación de una emulsión. Véase, por ej., la publicación de patente estadounidense 20090311200, cuyo
25 contenido se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia. La selección de un conservante que es eficaz y que no afecta las propiedades físicas de la formulación de fase doble, no es banal. Además, algunos conservantes afectan negativamente el sabor o la estética del producto.
30 Finalmente, los agentes convencionales tales como

000031

conservantes de etanol y parabeno pueden no ser deseados para determinadas indicaciones o en mercados particulares.

Por consiguiente, existe una necesidad de identificar
5 agentes conservantes mejoradas para su uso en enjuagues bucales de fase doble.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

10 Se ha descubierto de forma sorprendente que los enjuagues bucales de fase doble que comprenden (i) una fase hidrofílica que incluye un hidrótopo, (ii) una fase hidrofóbica, y (iii) un conservante que se selecciona de una combinación de (a) benzoato de sodio y (b)
15 metilisotiazolinona, y/o sorbato de potasio y combinaciones de los mismos, son estables y eficaces.

La invención comprende por lo tanto composiciones para el cuidado bucal y métodos para su uso que son eficaces para
20 inhibir o reducir la acumulación de placa, reducir los niveles de ácido que producen bacterias (cariogénicas), dientes remineralizantes e inhibir o reducir gingivitis. La invención también comprende composiciones y métodos para limpiar la cavidad bucal y proporcionar métodos mejorados
25 para promover la salud bucal y/o la salud sistémica, que incluye la salud cardiovascular, por ej., mediante la reducción de la posibilidad de una infección sistémica mediante los tejidos orales.

30 Por lo tanto, la invención proporciona una composición

000032

de enjuague bucal (una Composición de la Invención), que comprende (i) una fase hidrofílica que incluye un hidrótopo, (ii) una fase hidrofóbica, y (iii) un conservante, donde el conservante comprende (a) benzoato de sodio (b) metilisotiazolinona y/o sorbato de potasio.

Las Composiciones de la Invención pueden comprender ingredientes adicionales, por ej., que se seleccionan de uno o más de agua, tensioactivos, solventes, vitaminas, minerales, polímeros, enzimas, humectantes, espesantes, agentes antimicrobianos adicionales, conservantes adicionales, saborizantes, colorantes y/o combinaciones de los mismos. En modalidades particulares, la invención puede comprender un agente anti sarro por ejemplo polifosfato, por ej., pirofosfato, tripolifosfato o hexametafosfato, por ej., un álcali, por ej., forma de sal de sodio o potasio y/o puede comprender un policarboxilato polimérico aniónico sintético, tal como copolímeros 1:4 a 4:1 de anhídrido o ácido maleico con otro monómero insaturado etilínicamente polimerizable, por ejemplo, un copolímero de metil vinil éter/anhídrido maleico.

Se describen en la presente cantidades eficaces de conservantes en las Composiciones de la Invención, separadas o conjuntamente, son, por ejemplo, de la siguiente manera, en peso: MIT: menos que 0.1%, por ej., 0.0005 - 0.1%, por ej., 0.001%, 0.01% o 0.05%; benzoato de sodio menos que 1%, por ej. 0.1 - 0.5%, por ej., 0.11% o 0.44%; sorbato de potasio menos que 1%, por ej. 0.05% - 0.5%, por ej., 0.1%.

La invención comprende adicionalmente métodos que comprenden aplicar composiciones eficaces tras la aplicación a la cavidad bucal, por ej., enjuagar la cavidad bucal, opcionalmente en conjunto con lavar, para (i) reducir o
5 inhibir la formación de caries dentales, (ii) reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes, (iii) reducir la hipersensibilidad de los dientes, (iv) reducir o inhibir gingivitis, (v) promover la cura de úlceras o cortes en la boca, (vi) reducir los niveles
10 de ácido que producen bacterias, (vii) aumentar los niveles de bacterias arginolíticas, (viii) inhibir la formación de biopelículas microbianas en la cavidad bucal, (ix) aumentar y/o mantener el pH de la placa a niveles de al menos pH 5.5 luego de una prueba de azúcar, (x) reducir la acumulación de
15 placa, (xi) tratar, aliviar o reducir la boca seca, (xii) limpiar los dientes y la cavidad bucal, (xiii) reducir la erosión, (xiv) blanquear los dientes, (xv) inmunizar los dientes contra bacterias cariogénicas; y/o (xvi) promover la salud sistémica, que incluye la salud cardiovascular, por
20 ej., mediante la reducción de la posibilidad de una infección sistémica mediante los tejidos orales.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25 Por lo tanto, la invención proporciona, en una primera modalidad, un enjuague de fase doble (Composición 1.0), que comprende:

una fase hidrofílica que incluye un hidrótopo, una fase hidrofóbica, y un conservante, donde el conservante
30 comprende (i) benzoato de sodio y (ii) sorbato de potasio y/o

000034

metilisotiazolinona, y donde el enjuague bucal comprende (a) 0.05 - 0.5% de benzoato de sodio y (b) 0.05 - 0.2% de sorbato de potasio y/o 0.0005 - 0.01% de MIT.

5 Por ejemplo, cualquiera de las siguientes composiciones:

1.0.1 La Composición 1.0 donde las fases hidrofóbica e hidrofílica se separan espontáneamente después de la mezcla
10 de las fases y no están emulsionadas sustancialmente a temperatura ambiente una hora después de la mezcla.

1.0.2 Cualquiera de las composiciones anteriores donde el componente hidrótopo de la fase hidrofílica comprende un
15 poliglicol, un alcohol polihídrico, o una mezcla de los mismos.

1.0.3 Cualquiera de las composiciones anteriores donde el componente hidrótopo comprende etilenglicol,
20 propilenglicol, glicerina, dietilenglicol, di-propilenglicol, tripropilenglicol, xilenglicol, 1,3-butilenglicol, 1,4-butilenglicol, 1,2,6-hexanotriol, sorbitol, xilitol, o una combinación de los mismos.

25 1.0.4 Cualquiera de las composiciones anteriores, donde el componente hidrótopo comprende glicerina y/o propilenglicol.

1.0.5 Cualquiera de las composiciones anteriores donde
30 el componente hidrótopo comprende sorbitol.

000035

1.0.6 Cualquiera de las composiciones anteriores donde la fase hidrofóbica comprende un aceite que se selecciona de miristato de isopropilo, aceite mineral, un aceite
5 comestible, y combinaciones de los mismos.

1.0.7 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprenden de 1% a 90% en volumen de la fase hidrofílica.

10 1.0.8 Cualquiera de las composiciones anteriores que tienen una relación de peso hidrofóbico a hidrofílico 15:85.

1.0.9 Cualquiera de las composiciones anteriores donde la fase hidrofílica comprende el componente hidrótopo.

15

1.0.10 Cualquiera de las composiciones anteriores que están sustancialmente libres de un tensioactivo catiónico.

1.0.11 También se describen en la presente
20 composiciones donde los conservantes están presentes, de forma separada o en combinación, en cantidades en peso: MIT: menos que 0.1%, por ej., 0.0005 - 0.1%, por ej., 0.001%, 0.01% o 0.05%; benzoato de sodio menos que 1%, por ej. 0.1 - 0.5%, por ej., 0.11% o 0.44%; sorbato de potasio menos que
25 1%, por ej. 0.05% - 0.5%, por ej., 0.1%.

1.0.12 La composición anterior donde el conservante comprende benzoato de sodio.

30 1.0.13 La composición anterior donde el conservante

000036

comprende benzoato de sodio y sorbato de potasio.

1.0.14 La composición anterior que comprende (i) 0.05%
- 0.5% de benzoato de sodio y (ii) 0.05% - 0.2% de sorbato de
5 potasio y/o 0.0005% - 0.01% de MIT.

1.0.15 Cualquiera de las composiciones anteriores donde
la fase hidrofílica comprende adicionalmente cloruro cetil
piridinio, por ej., en una cantidad de 0.01 - 0.1%, por ej.,
10 0.05%.

1.0.16 Cualquiera de las composiciones anteriores donde
la fase hidrofílica comprende adicionalmente un ácido, por
ej., un ácido orgánico, por ej., ácido cítrico.

15 1.0.17 Cualquiera de las composiciones anteriores que
comprenden adicionalmente un agente anti sarro por ejemplo,
polifosfato, por ej., pirofosfato, tripolifosfato, o
hexametafosfato, por ej., en forma de sal, por ej., forma de
20 sal de sodio o potasio, por ej., en una cantidad de 0.1 - 3%.

1.0.18 La composición anterior donde el agente anti
sarro es un pirofosfato que se selecciona de pirofosfato de
tetrasodio y pirofosfato de tetrapotasio y mezclas de los
25 mismos.

1.0.19 La composición anterior que comprende 0.1 a 1%
de pirofosfato de tetrasodio y 1-2% de pirofosfato de
tetrapotasio, por ej., 0.25 - 0.75% de pirofosfato de
30 tetrasodio y 1.0 - 1.5% de pirofosfato de tetrapotasio.

000037

1.0.20 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprenden al menos un polímero que se selecciona de polietilenglicoles; policarboxilato polimérico aniónico sintético, tal como copolímeros de ácido maleico de éter polivinilmetilo; polisacáridos (por ej., derivados de celulosa, por ejemplo, carboximetilcelulosa o gomas polisacáridas, por ejemplo, goma xantana o goma de carragenano); y combinaciones de los mismos.

10

1.0.21 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprenden un policarboxilato polimérico aniónico sintético, por ej., en una cantidad de 1 - 10%, por ej., 2.5 - 7.5%.

15

1.0.22 La composición anterior donde el policarboxilato polimérico aniónico sintético es un copolímero 1:4 a 4:1 de anhídrido o ácido maleico con otro monómero insaturado polimerizable de forma etilínica, por ej., metil vinil éter/anhídrido maleico que tiene un peso molecular (MW) de 30,000 a 5,000,000 daltons, por ejemplo, 1000 kD - 3000 kD.

20

1.0.23 La composición anterior que comprende un copolímero de metil vinil éter/anhídrido maleico que tiene la estructura general $\text{[-CH}_2\text{-CH(OCH}_3\text{)-CH(COOH)-CH(COOH)-]}_n$, una viscosidad de CP a 25 °C de 1-3 kCP, por ej., 1.7×10^3 CP, y peso molecular nominal de 1000 kD - 3000 kD, por ej., 1.98×10^6 , por ejemplo en una cantidad en peso de 1-10%, por ej., 5%

25

30

1.0.24 Cualquiera de las composiciones anteriores que

000338

es libre de etanoilo.

1.0.25 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprenden adicionalmente un aminoácido básico en forma libre
5 o sal, por ejemplo arginina, por ejemplo en una cantidad de 0.1 - 3%, por ej., 0.8%,

1.0.26 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende adicionalmente una sal de calcio soluble, por ej.,
10 que se selecciona de glicerofosfato de calcio y sales de ácidos carboxílicos solubles, y mezclas de los mismos, por ej., donde la sal de calcio se selecciona de citrato de calcio, malato de calcio, lactato de calcio, formiato de calcio, fumarato de calcio, gluconato de calcio, gluconato
15 lactato de calcio [sic], aspartato de calcio, y propionato de calcio, y mezclas de los mismos.

1.0.27 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende adicionalmente una fuente de fluoruro, por ej., una
20 sal de fluoruro, por ejemplo fluoruro de sodio, o donde el fluoruro está unido covalentemente a otro átomo, por ej., un monofluorofosfato, por ejemplo, monofluorofosfato de sodio, un fluorosilicato, por ej., fluorosilicato de sodio o fluorosilicato de amonio, o un fluorosulfato, por ej.,
25 hexafluorosulfato, fluoruro de amina y combinaciones de los mismos.

1.0.28 La composición anterior donde la sal de fluoruro está presente en una cantidad para proporcionar 100 a 250 ppm
30 de fluoruro disponible.

000-30

1.0.29 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende fluoruro de sodio en una cantidad de 0.01 - 0.1%, por ej., 0.05%.

5

1.0.30 Cualquiera de las composiciones anteriores donde el pH se encuentra entre 5 y 6.5, por ej., 5.5.

1.0.31 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende adicionalmente un abrasivo o particulado.

10

1.0.32 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende un tensioactivo no iónico, por ej., en una cantidad de 0.5 - 5%, por ejemplo 1 - 2%, que se selecciona polaxámeros (por ej., polaxámero 407), polisorbatos (por ej., polisorbato 20), aceite de ricino hidrogenado con polioxilo (por ej., aceite de ricino hidrogenado con polioxilo 40), y mezclas de los mismos.

15

1.0.33 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende al menos un humectante.

20

1.0.34 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende al menos un humectante que se selecciona de glicerina, sorbitol, propilenglicol, y combinaciones de los mismos, por ej., en una cantidad total de 10 - 40%.

25

1.0.35 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende películas poliméricas.

30

000040

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

1.0.37 Cualquiera de las composiciones anteriores que
5 comprende al menos 50% de agua.

1.0.38 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende un agente antibacteriano que se selecciona de éter difenilo halogenado (por ej., triclosán), extractos herbales
10 y aceites esenciales (por ej., extracto de romero, extracto de té, extracto de magnolia, timol, mentol, eucaliptol, geraniol, carvacrol, citral, inositol, catecol, salicilato de metilo, epigallocatecina galato, epigallocatecina, ácido gálico, extracto de miswak, extracto agua de espino
15 amarillo), antisépticos de bisguanida (por ej., clorhexidina, alexidina o octenidina), compuestos de amonio cuaternario (por ej., cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de benzalconio, cloruro de tetradecilpiridinio (TPC), cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC)), antisépticos
20 fenólicos, hexetidina, octenidina, sanguinarina, yoduro de povidona, delmopinol, salifluor, otros iones metálicos (por ej., sales de zinc, por ejemplo citrato de zinc, sales de estaño, sales de cobre, sales de hierro), sanguinarina, propóleo y agentes oxigenantes (por ej., peróxido de
25 hidrógeno, peroxiborato o peroxicarbonato de sodio amortiguado), ácido ftálico y sus sales, ácido monoperftálico y sus sales y ésteres, estearato de ascorbilo, sarcosina de oleilo, sulfato de alquilo, sulfosuccinato de dioctilo, salicilanilida, bromuro de domifeno, delmopinol, octapinol y
30 otros derivados de piperidino, preparaciones de nisina, sales

de clorito; y mezclas de cualquiera de los mismos.

1.0.39 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende un antioxidante, por ej., que se selecciona del
5 grupo que consiste en coenzima Q10, PQQ, Vitamina C, Vitamina E, Vitamina A, anetol-ditiotona, y mezclas de los mismos.

1.0.40 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende un agente blanqueador.

10

1.0.41 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende un agente blanqueador que se selecciona de un activo blanqueador que se selecciona del grupo que consiste en peróxidos, cloritos metálicos, perboratos, percarbonatos,
15 peroxiácidos, hipocloritos, y combinaciones de los mismos.

1.0.42 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende adicionalmente peróxido de hidrógeno o una fuente peróxido de hidrógeno, por ej., un complejo o sal de peróxido
20 o peróxido de urea (por ej., tal como sales de peroxifosfato, peroxicarbonato, perborato, peroxisilicato o persulfato; por ejemplo peroxifosfato de calcio, perborato de sodio, peróxido de carbonato de sodio, peroxifosfato de sodio, y persulfato de potasio), o complejos de polímero y peróxido de hidrógeno,
25 tales como complejos de polímero de peróxido de hidrógeno-polivinilpirrolidona.

1.0.43 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende adicionalmente un agente que interfiere con o
30 previene la unión a bacterias, por ej., solbrol o quitosán.

00077

1.0.44 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende adicionalmente una sal de potasio fisiológicamente aceptable, por ej., nitrato de potasio o cloruro de potasio, en una cantidad eficaz para reducir la sensibilidad dentinaria.

1.0.45 Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende de 0.01% a 1% de una sal de potasio fisiológicamente aceptable, por ej., nitrato de potasio y/o cloruro de potasio.

1.0.46 Cualquiera de las composiciones anteriores eficaces tras la aplicación a la cavidad bucal, por ej., mediante el enjuague de la cavidad bucal, opcionalmente en conjunto con el lavado, para (i) reducir o inhibir la formación de caries dentales, (ii) reducir, reparar o inhibir lesiones en el esmalte previas a las caries, por ej., tal como se detecta mediante fluorescencia inducida por luz cuantitativa (QLF) o monitor electrónico de caries (ECM), (iii) reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes, (iv) reducir la hipersensibilidad de los dientes, (v) reducir o inhibir gingivitis, (vi) promover la cura de úlceras o cortes en la boca, (vii) reducir los niveles de ácido que producen bacterias, (viii) aumentar los niveles relativos de bacterias arginolíticas, (ix) inhibir la formación de biopelículas microbianas en la cavidad bucal, (x) aumentar y/o mantener el pH de la placa a niveles de al menos pH 5.5 luego de una prueba de azúcar, (xi) reducir la acumulación de placa, (xii)

000043

tratar, aliviar o reducir la boca seca, (xiii) limpiar los
dientes y la cavidad bucal, (xiv) reducir la erosión, (xv)
prevenir manchas y/o blanquear los dientes, (xvi) inmunizar
los dientes contra bacterias cariogénicas; y/o (xvii)
5 promover la salud sistémica, que incluye la salud
cardiovascular, por ej., mediante la reducción de la
posibilidad de una infección sistémica mediante los tejidos
orales.

10 1.0.47 Una composición obtenida o que se puede obtener
mediante la combinación de ingredientes tal como se establece
en cualquiera de las composiciones anteriores.

Los niveles de ingrediente activos variarán en función
15 de la naturaleza del sistema de administración y el activo
particular. Por ejemplo, la sal de zinc puede estar presente
en niveles de, por ej., 0.05 a 2 % en peso, por ej., 0.1 a 1
% en peso. El fluoruro puede estar presente en niveles de,
por ej., 25 a 250 ppm, o hasta 10x mayor para un producto de
20 tratamiento profesional o bajo receta. Los niveles de
antibacteriano adicional variarán de forma similar,
dependiendo del agente usado. Por ejemplo, un enjuague bucal
de triclosán puede contener, por ej., 0.03 % en peso de
triclosán.

25

En otra modalidad, la invención comprende un método
para mejorar la salud bucal que comprende aplicar una
cantidad eficaz de la composición oral de cualquiera de las
modalidades establecidas anteriormente a la cavidad bucal de
30 un sujeto que lo necesita, por ej., un método para

000044

- i. reducir o inhibir la formación de caries dentales,
- ii. reducir, reparar o inhibir lesiones tempranas al esmalte, por ej., tal como se detecta mediante fluorescencia inducida por luz cuantitativa (QLF) o monitor electrónico de caries (ECM),
- iii. reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes,
- iv. reducir la hipersensibilidad de los dientes,
- v. reducir o inhibir gingivitis,
- vi. promover la cura de úlceras o cortes en la boca,
- vii. inhibir la formación de biopelículas microbianas en la cavidad bucal,
- viii. aumentar y/o mantener el pH en la placa a niveles de al menos pH 5.5 luego de una prueba de azúcar,
- ix. reducir la acumulación de placa,
- x. tratar la boca seca,
- xi. potenciar la salud sistémica, incluida la salud cardiovascular, por ej., reduciendo la posibilidad de una infección sistémica mediante los tejidos orales,
- xii. blanquear los dientes,
- xiii. reducir la erosión de los dientes,
- xiv. inmunizar (o proteger) los dientes contra bacterias cariogénicas y sus efectos, y/o
- xv. limpiar los dientes y la cavidad bucal.

La invención comprende adicionalmente el uso de cualquiera de metilisotiazolinona, benzoato de sodio, sorbato de potasio y combinaciones de los mismos en la fabricación de una Composición de la Invención, por ej., para su uso en cualquiera de las indicaciones establecidas en el método

000245

anterior.

Las composiciones de la presente invención comprenden una fase hidrofílica y una hidrofóbica, y un componente
5 hidrótrofo que al mezclarse a partir de una emulsión de aceite en agua temporal, se descompone y separa nuevamente en las fases hidrofílica e hidrofóbica después de transcurrido un período de 5 segundos hasta una hora a partir de la mezcla. Se ha determinado de forma sorprendente que la
10 separación de las fases hidrofílica e hidrofóbica está completa, por ej., sin una emulsión entre las dos fases. Sin limitarse a la teoría, se cree que el HLB alto de la fase hidrofóbica permite la separación completa de las dos fases.

15 La fase hidrofóbica de la composición de la presente invención puede contener cualquier líquido hidrofóbico oralmente aceptable, por ej., reconocido por lo general como seguro. Dichos materiales se conocen en la técnica y pueden incluir miristato de isopropilo, parafina líquida (aceite
20 mineral), aceites comestibles tales como aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de coco, aceite de soja y combinaciones de los mismos. Una fase hidrofóbica preferida comprende parafina líquida, miristato de isopropilo. Preferentemente, la fase hidrofóbica tiene un HLB de entre 7
25 y 12, por ej., 10.

La fase hidrofílica de las composiciones de la presente invención es en base a agua, por ej., tiene entre 40% y 95% en peso de agua. Otros materiales útiles también pueden
30 incluir alcoholes, humectantes o polímeros oralmente

000046

aceptables. Un humectante, en una base humectante pura, por lo general incluye 10% a 50% en una modalidad, o 15% a 25% en otra modalidad, en peso de la composición del enjuague bucal. La fase hidrofílica puede incluir opcionalmente uno o más polímeros, por ej., en la fase hidrofílica, copolímeros de polivinilmetiléter/ácido maleico, polisacáridos (por ejemplo, derivados de celulosa, por ejemplo, carboximetilcelulosa, o gomas polisacáridas, por ejemplo, goma xantana o carragenanos). Las composiciones de la presente invención pueden contener un copolímero de polivinilmetiléter/anhídrido maleico (PVME/MA) aceptable oralmente. El copolímero de PVME/MA está presente entre 0.1% y 20%, por ejemplo 0.5% y 10% en peso. Por lo general, la relación entre metil vinil éter y anhídrido maleico en el copolímero es 1:4 a 4:1, y el copolímero tiene un peso molecular promedio de 30,000 a 1,000,000, por ejemplo 30,000 a 500,000. Los copolímeros de PVME/MA preferidos incluyen aquellos bajo la marca GANTREZ de ISP (Wayne, N.J.). El copolímero de PVME/MA puede también actuar como un agente potenciador antibacteriano si está presente en una cantidad eficaz potenciadora antibacteriana.

Los hidrótropos se conocen en la técnica e incluyen los compuestos que solubilizan compuestos hidrofóbicos en soluciones acuosas. Los hidrótropos son compuestos anfifílicos de bajo peso molecular que se asemejan a tensioactivos en cuanto tienen grupos hidrofílicos, y, en términos de tensioactivos, lo que se describe como un hidrófobo de bajo peso molecular. El grupo hidrofílico puede estar unido a un resto orgánico que es un grupo demasiado corto para conferir propiedades tensioactivas verdaderas. Los

hidrótrópos útiles en la presente invención pueden incluir sulfonatos aromáticos, ésteres de fosfato aromáticos, di y policarboxilatos, poliglicoles y alcoholes, que incluyen alcoholes polihídricos. Los hidrótrópos útiles en la presente
5 invención tienen un valor de HLB de entre 7 y 18. Aunque cualquier hidrótropo puede ser útil en la presente invención (preferentemente GRAS), el hidrótropo puede tener un valor de HLB similar al de la fase hidrofóbica, y por lo tanto, el hidrótropo exacto útil en las composiciones dependerá de la
10 composición de la fase hidrofóbica. Preferentemente, el HLB del sistema de acoplamiento es mayor que el HLB de la fase hidrofóbica, por ej., 10%, 15%, 20%, o 30% mayor que el HLB de la fase hidrofóbica. Los métodos para determinar el HLB son conocidos por los expertos en la técnica. El componente
15 hidrótropo en la presente invención comprende uno o más poliglicoles y/o alcoholes polihídricos, preferentemente un diol y/o un triol. Preferentemente, el sistema de acoplamiento comprende glicerina y propilenglicol. La relación exacta de glicerina y propilenglicol en el sistema
20 de acoplamiento dependerá del HLB deseado del componente hidrótropo de la presente invención. Como el hidrótropo carece de propiedades tensioactivas, la dispersión de la fase oleosa en el agua no es termodinámicamente estable, y una emulsión formada por la mezcla de dos fases las vuelve a
25 fases separadas y distintas inmediatamente después de la mezcla.

Las composiciones de la presente invención incorporan uno o más tensioactivos que son conocidos en la técnica. Los
30 tensioactivos adecuados incluyen aquellos que se mantienen

000048

razonablemente estables a lo largo de un amplio intervalo de pH, por ejemplo, tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos o zwitteriónicos. Los tensioactivos preferidos son tensioactivos no iónicos. Preferentemente, la cantidad de
5 tensioactivo en las composiciones de la presente invención se reduce para minimizar la dispersión de la fase hidrofóbica en la fase hidrofílica en la creación de emulsiones que no se separen en un período de 2 minutos a partir de la mezcla de las fases. Se ha descubierto de forma sorprendente que al
10 minimizar el contenido de tensioactivos y la presencia de los hidrótropos permiten una separación eficaz de las dos fases. En una modalidad de la presente invención, las composiciones orales están libres o sustancialmente libres de tensioactivos, especialmente tensioactivos aniónicos,
15 catiónicos y zwitteriónicos. Los tensioactivos no iónicos se pueden usar en cantidades limitadas en la presente invención. Dichos tensioactivos no iónicos se pueden definir como compuestos producidos por la condensación de grupos óxido alquileo (de naturaleza hidrofílica) con un compuesto
20 hidrofóbico orgánico que puede ser de naturaleza alifática o alquilaromática. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos adecuados incluyen, de modo no taxativo, los Pluronic, condensados de óxido polietileno de fenoles de alquilo, productos derivados de la condensación de óxido de etileno
25 con el producto de reacción de óxido de propileno y diamina de etileno, condensados de óxido de etileno de alcoholes alifáticos, óxidos de amina terciarios de cadena larga, óxidos de fosfina terciarios de cadena larga, sulfóxidos de dialquilo de cadena larga y mezclas de dichos materiales. Las
30 composiciones de la presente invención pueden contener entre

0.0001% y 0.01% en peso de un tensioactivo.

Las composiciones de la invención se desean para uso tópico en la boca y por lo tanto las sales para su uso en la presente invención deben ser seguras para tal uso, en las cantidades y concentraciones proporcionadas. Las sales adecuadas incluyen sales conocidas en la técnica como sales farmacéuticamente aceptables se consideran por lo general fisiológicamente aceptables en las cantidades y concentraciones proporcionadas. Las sales fisiológicamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos o bases orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de adición de ácido formadas por ácidos que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ej., sal bromuro o clorhidrato, y sales de adición de base formadas por bases que forman un catión fisiológicamente aceptable, por ej., aquellos derivados de metales alcalinos tales como metales alcalinotérreos o de sodio y potasio tales como calcio o magnesio. Las sales fisiológicamente aceptables pueden obtenerse utilizando procedimientos estándar conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto básico suficiente tal como una amina con un ácido adecuado proporcionando un anión fisiológicamente aceptable.

Fuentes de ion de fluoruro: Adicionalmente, las composiciones de cuidado oral pueden incluir una o más fuentes de iones de fluoruro, por ejemplo, sales de fluoruro solubles. Es posible emplear una amplia variedad de materiales productores de iones de fluoruro como fuentes de fluoruro soluble en las composiciones presentes. Los ejemplos

000050

de materiales que proporcionan ion de fluoruro adecuado se encuentran en la patente estadounidense N°. 3,535,421, para Briner et ál.; patente estadounidense N° 4,885,155 para Parran et ál; y la patentes estadounidense N° 3,678,154, para
5 Widder et ál., incorporadas a la presente mediante esta referencia. Fuentes representativas de iones de fluoruro incluyen, de modo no taxativo, fluoruro de estaño, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato de sodio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluoruro
10 de amina, fluoruro de amonio y combinaciones de ellos. En determinadas modalidades la fuente de iones de fluoruro incluye fluoruro de estaño, fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio, así como mezclas de ellos. Cuando la formulación comprende sales de calcio, las sales de
15 fluoruro son preferentemente sales donde el fluoruro está unido covalentemente a otro átomo, por ej., como en el monofluorofosfato de sodio, y no meramente unido iónicamente, por ej., como en el fluoruro de sodio.

20 Agentes saborizantes

Las composiciones para el cuidado bucal de la invención también pueden incluir un agente saborizante. Los agentes saborizantes que se usan en la práctica de la presente invención incluyen, de modo no taxativo, aceites esenciales y
25 diversos aldehídos, ésteres, alcoholes y materiales saborizantes similares así como endulzantes tales como sacarina de sodio. Los ejemplos de aceites esenciales incluyen aceites de hierbabuena, menta, gaulteria, sasafrás, clavo, salvia, eucalipto, mejorana, canela, limón, lima,
30 pomelo y naranja. También son útiles aquellos químicos como

000051

mentol, carvona y anetol. Determinadas modalidades emplean los aceites de menta y hierbabuena.

El agente saborizante se incorpora en la composición oral en una concentración de 0.01 a 1% en peso.

Agentes quelantes y anti sarro

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

Un grupo de agentes adecuados para su uso como agentes quelantes o anti placa en la presente invención son los pirofosfatos solubles. Las sales de pirofosfato usadas en las composiciones presentes pueden ser cualquiera de las sales pirofosfato de metal alcalino. En determinadas modalidades, las sales incluyen tetra pirofosfato de metal alcalino, pirofosfato diácido de metal dialcalino, pirofosfato monoácido de metal trialquilo y mezclas de los mismos, donde los metales alcalinos son sodio o potasio. Las sales son útiles tanto en sus formas hidratadas como en las no hidratadas. Una cantidad eficaz de sal de pirofosfato útil en la composición presente es por lo general suficiente para proporcionar al menos 0.5% en peso de iones de pirofosfato, 0.9-3% en peso.

Estos compuestos también contribuyen a la conservación

000052

de las composiciones reduciendo la actividad del agua.

Enzimas

Las composiciones para el cuidado bucal de la invención
5 también pueden incluir opcionalmente una o más enzimas. Las
enzimas útiles incluyen cualquiera de las proteasas,
glucanohidrolasas, endoglicosidasas, amilasas, mutanasas,
lipasas y mucinasas o mezclas compatibles de los mismos. En
determinadas modalidades, la enzima es una proteasa,
10 dextranasa, endoglicosidasa y mutanasa. En otra modalidad, la
enzima es papaína, endoglicosidasa o una mezcla de dextranasa
y mutanasa. Las enzimas adicionales adecuadas para su uso en
la presente invención se describen en la patente
estadounidense N°. 5,000,939 para Dring et ál., la patente
15 estadounidense. N° 4,992,420; patente estadounidense N°
4,355,022; patente estadounidense N° 4,154,815; patente
estadounidense N° 4,058,595; patente estadounidense N°
3,991,177; y patente estadounidense N° 3,696,191,
incorporadas a la presente mediante esta referencia. Una
20 enzima de una mezcla de diversas enzimas compatibles en la
presente invención constituye 0.002% a 2.0% en una modalidad
o 0.05% a 1.5% en otra modalidad o en aun otra modalidad 0.1%
a 0.5%.

Agua

25 El agua está presente en las composiciones orales de la
invención. El agua, empleada en la preparación de
composiciones orales comerciales debe estar desionizada y
libre de impurezas orgánicas. El agua conforma el equilibrio
30 de las composiciones e incluye 10% a 90%, por ej., 40% a 70%

000753

en peso de las composiciones orales. Esta cantidad de agua incluye el agua libre que se agrega además de la cantidad que se introduce con otros materiales tales como con sorbitol o cualquier componente de la invención.

5

Humectantes

En determinadas modalidades de las composiciones orales, también se desea incorporar un humectante para reducir la evaporación y también contribuir a la conservación reduciendo la actividad del agua. Determinados humectantes también pueden conferir un dulzor o sabor deseado a las composiciones. El humectante, en una base humectante pura, por lo general incluye 15% a 70% en una modalidad, o 30% a 65% en otra modalidad, en peso de la composición.

15

Los humectantes adecuados incluyen alcoholes polihídricos comestibles tales como glicerina, sorbitol, xilitol, propilenglicol, así como otros polioles y mezclas de estos humectantes. Las mezclas de glicerina y sorbitol se pueden usar en determinadas modalidades como el componente humectante de las composiciones de la presente.

20

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

25

Las composiciones y los métodos de acuerdo con la invención son útiles para un método para proteger los dientes facilitando la reparación y remineralización, en particular para reducir o inhibir la formación de caries dentales,

30

000054

reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes, reducir la hipersensibilidad de los dientes, y reducir, reparar o inhibir lesiones tempranas al esmalte, por ej., tal como se detecta mediante
5 fluorescencia inducida por luz cuantitativa (QLF) o monitor electrónico de caries (ECM).

La mejora de la salud bucal proporciona beneficios en la salud sistémica, ya que los tejidos bucales pueden ser
10 puertas de acceso a infecciones sistémicas. Una buena salud bucal está asociada a la salud sistémica, que incluye la salud cardiovascular. Por lo tanto, las composiciones y métodos de la invención se usan para potenciar la salud sistémica, incluida la salud cardiovascular.

15

Tal como se usa en la presente, los intervalos se usan como abreviaturas para describir todos y cada uno de los valores que se encuentran en el intervalo. Se puede seleccionar cualquier valor dentro del intervalo como el
20 límite del intervalo. Además, todas las referencias mencionadas en la presente se incorporan mediante referencia en sus totalidades. En caso de conflicto en una definición en la presente descripción y en la de una referencia citada, prevalece la presente descripción. Se entiende que cuando se
25 describen las formulaciones, se pueden describir en términos de sus ingredientes, como es común en la técnica, sin perjuicio de que estos ingredientes puedan reaccionar entre sí en la formulación real tal como se elabora, se almacena y usa y dichos productos pretenden estar comprendidos por las
30 formulaciones descritas.

000055

Los siguientes ejemplos describen adicionalmente y demuestran modalidades ilustrativas dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos proporcionan solamente a modo de ilustración y no se interpretarán como limitaciones de esta invención como muchas variaciones son posibles sin separarse del espíritu y alcance de la misma. Diversas modificaciones de la invención además de las que se muestran y describen en la presente serán evidentes para los expertos en la técnica y se encontrarán dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLO 1 - Enjuagues bucales

Las formulaciones de la invención se preparan con los siguientes ingredientes, los porcentajes en peso proporcionados con respecto a la formulación final de fase doble

Ingredientes

	Fase A (hidrofóbica)	Fase B (hidrofílica)
Glicerina	----	7.5
Aceite mineral	12	---
Fluoruro de sodio	---	0.05
Sacarina de sodio	---	0.08
Ácido cítrico - anhídrido	---	0.01
Fosfato monosódico anhidro	---	0.05
Tensioactivo	---	0.1
Sabor	1.1	---
Tinte	0.00012	0.004

000056

Sorbato de potasio	---	0.1
Benzoato de sodio	---	0.11
Cetil cloruro de piridinio	---	0.05
Agua	---	Equilibrio
pH	N/A	5.5

Para optimizar el sistema conservante, se sustituyen diferentes conservantes por sorbato de potasio y/o benzoato de sodio en la formulación anterior, y las características de las formulaciones sometidas a prueba para determinar la eficacia antimicrobiana de la fase hidrofílica, impacto del sabor, e impacto estético.

La Prueba de Eficacia de Conservación Antimicrobiana se usar para determinar la eficacia de la conservación antimicrobiana de formulaciones de producto con base de agua mediante una prueba de estimulación doble. Los productos se desarrollan para retener estimulaciones microbianas introducidas por el uso del consumidor normal. La prueba se realiza en una muestra envejecida (13 semanas, 40 °C). La prueba usa dos grupos de microorganismos: bacterias/levadura y moho. El producto se estimuló a un nivel del 1% el día 0 y el día 7. La reducción del inóculo se monitorea por un período de 28 días. Los siguientes son los criterios de aceptación de fórmulas para enjuagues bucales:

-Las bacterias y levaduras deberán mostrar una reducción del 99.9% (3 logaritmos) del inóculo bacteriano tal como lo determina el conteo de placas el día 7 luego de cada inoculación. No hubo un aumento luego de 7 días de la segunda

000000

inoculación y para el resto de la prueba dentro de la variación normal de los datos.

5 -El moho deberá mostrar una reducción del 90.0% (1 logaritmo) del inóculo de moho tal como lo determina el conteo de placas el día 14 luego de la segunda inoculación (día 21). No hubo un aumento del día 14 a 21 de la segunda inoculación de la prueba dentro de la variación normal de los datos.

10

El sabor se evalúa mediante una evaluación organoléptica por especialistas del sabor.

15 La estética se evalúa por comparación visual con una muestra de control que tiene los mismos tipos y niveles de agentes colorantes y saborizantes.

20 Los resultados de pruebas comparativas son los siguientes, donde un "√" indica que se cumplió con los criterios, y la "X" indica que los criterios no se cumplieron.

Conservante	Benzoato de Na @ 0.44%	Benzoato de Na @ 0.11%	0.11% de Benzoato de Na/0.1% de sorbato de K	0.11% de Na /0.001% de MIT
Microsolidez	√	X	√	√
Eficacia in vitro	√	√	√	√
Impacto del sabor	X	√	√	√
Impacto de la estética	√	√	√	√

000058

El benzoato de sodio proporcionó un control microbiano aceptable solo a 0.44% pero este nivel tuvo un efecto adverso sobre el sabor. Cuando se reduce la cantidad de benzoato de sodio, se reduce el nivel de microsolidez. La formulación
5 ideal fue una combinación de benzoato de sodio a 0.11% con los niveles bajos de sorbato de potasio (0.1%) o metilisotiazolinona (MIT) (0.001%), que tuvo buena eficacia antimicrobiana sin efectos perjudiciales sobre el sabor o la apariencia del producto.

10

15

000059

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

- 5 1. Un enjuague bucal de fase doble que comprende:
una fase hidrofílica, una fase hidrofóbica, un
hidrótrofo y un conservante, donde el conservante comprende:
(i) benzoato de sodio y (ii) sorbato de potasio y/o
metilisotiazolinona y donde el enjuague bucal comprende (a)
10 .05% - 0.5% de benzoato de sodio y (b) 0.05% - 0.2% de
sorbato de potasio y/o 0.0005 % - 0.01% de MIT.
2. El enjuague bucal de la reivindicación 1, donde el
componente hidrótrofo comprende glicerina y/o
15 propilenglicol.
3. El enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones
anteriores, donde la fase hidrofóbica comprende un aceite
que se selecciona de miristato de isopropilo, aceite
20 mineral, un aceite comestible, y combinaciones de los
mismos.
4. El enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones
anteriores, donde la fase hidrofílica comprende el
25 componente hidrótrofo.
5. El enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones
anteriores, donde la fase hidrofílica comprende
adicionalmente cloruro cetil piridinio, por ej., en una
30 cantidad de 0.01 - 0.1%, por ej., 0.05%.

000060

6. El enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente un pirofosfato.
- 5 7. El enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un policarboxilato polimérico aniónico sintético.
8. El enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones
10 anteriores, que comprende una fuente de ion de fluoruro.
9. El enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está libre de etanol.
- 15 10. El enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además uno o más humectantes, saborizantes y tensioactivos.
11. El enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones
20 anteriores, donde la fase hidrofílica comprende una cantidad eficaz del conservante.
12. Un método para mejorar la salud bucal que comprende aplicar una cantidad eficaz del enjuague bucal de
25 cualquiera de las reivindicaciones anteriores a la cavidad bucal de un sujeto que lo necesita, para
- a. reducir o inhibir la formación de caries dentales,
 - b. reducir, reparar o inhibir lesiones tempranas al esmalte,

000061

- c. reducir o inhibir las desmineralización y promover la remineralización de los dientes,
- d. reducir la hipersensibilidad de los dientes,
- e. reducir o inhibir gingivitis,
- 5 f. promover la cura de úlceras o cortes en la boca,
- g. inhibir la formación de biopelículas microbianas en la cavidad bucal,
- h. aumentar y/o mantener el pH en la placa a niveles de al menos pH 5.5 luego de una prueba de azúcar,
- 10 i. reducir la acumulación de placa,
- j. tratar, aliviar o reducir la boca seca,
- k. blanquear los dientes,
- l. potenciar la salud sistémica, incluida la salud cardiovascular,
- 15 m. reducir la erosión de los dientes,
- n. inmunizar los dientes contra bacterias cariogénicas y sus efectos, y/o
- o. limpiar los dientes y la cavidad bucal.

20 13. Un enjuague bucal de fase doble de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en un método para

- a. reducir o inhibir la formación de caries dentales,
- b. reducir, reparar o inhibir lesiones tempranas al esmalte,
- 25 c. reducir o inhibir las desmineralización y promover la remineralización de los dientes,
- d. reducir la hipersensibilidad de los dientes,
- e. reducir o inhibir gingivitis,
- 30 f. promover la cura de úlceras o cortes en la boca,

000062

g. inhibir la formación de biopelículas microbianas en la cavidad bucal,

h. aumentar y/o mantener el pH en la placa a niveles de al menos pH 5.5 luego de una prueba de azúcar,

5 i. reducir la acumulación de placa,

j. tratar, aliviar o reducir la boca seca,

k. blanquear los dientes,

l. potenciar la salud sistémica, incluida la salud cardiovascular,

10 m. reducir la erosión de los dientes,

n. inmunizar los dientes contra bacterias cariogénicas y sus efectos, y/o

o. limpiar los dientes y la cavidad bucal.

15

20

25

30

000063

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un enjuague bucal de fase doble que comprende una fase hidrofílica, una fase hidrofóbica, y un hidrótopo, donde la fase hidrofílica
10 comprende una cantidad eficaz de un conservante que se selecciona de metilisotiazolinona, benzoato de sodio, y sorbato de potasio y combinaciones de los mismos, así como a métodos para usar y fabricar estas composiciones.

000064



COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

I (we), the undersigned

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

legal representative(s) of

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

an organization existing under the laws of

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en 300 Park Avenue New York, New York 10022, Estados Unidos de América.

and in present execution of its business activity, domiciled at 300 Park Avenue New York, New York 10022, United States of America.

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, variedades vegetales; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar secretos industriales y know-how.
- 3) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 4) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 5) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 6) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieron.

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register secrets or know-how.
- 3) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 4) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 5) To ratify or not the officious agency.
- 6) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Dado y firmado en

Granted and signed at Piscataway, NJ USA

a los días de

on this 17 day of January of 2013


Michael F. Morgan - Associate Patent Counsel
Firma / signature

000065

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 4TH DAY OF MARCH 2013
7. BY: Andrew P Sidamon-Eristoff
State Treasurer
8. NO: A481773
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



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

Certificate Number: 127601555

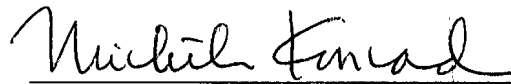
Verify this certificate at

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

000066

9226-00-CO-01-OC

I, Michele Konrad, of COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, do hereby declare that the copy attached hereto is a true photocopy of the assignment of International Patent Application PCT/US2010/56514 filed November 12, 2010.

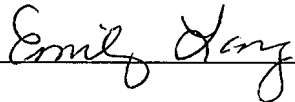


Michele Konrad
Senior Legal Assistant - Patent
Colgate-Palmolive Company

Subscribed and sworn to

Before me this 26 day

of February 2013

x 

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

000067

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, Catherine Lewus, Gregory Szewczyk, Sarita Mello, Kimdra Smith-Webster, Jason Nesta, Rensl Dillon, Evangelia S. Arvanitidou and Christine Cuiule (below referred to as ASSIGNORS), residing, respectively, as set forth hereinafter, have made an invention for which application for Letters Patent was filed in the United States Patent and Trademark Office as International Receiving Office for International Application No PCT/US10/56514, filed November 12, 2010, naming the ASSIGNOR(S) as inventor(s), and entitled **ORAL CARE PRODUCT AND METHODS OF USE AND MANUFACTURE THEREOF**; and

WHEREAS, Colgate-Palmolive Company, a corporation duly organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America and having its principal office and place of business at 300 Park Avenue, New York, New York 10022, and offices and place of business at 909 River Road, Piscataway, New Jersey 08855 (below referred to as "ASSIGNEE"), is desirous of obtaining the entire right, title and interest in and to the aforesaid invention and patent application and corresponding patent rights worldwide;

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

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

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

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

This Assignment is effective as of: November 12, 2010.
(date of filing)

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 12th day of November 2010.

Catherine Lewus
Catherine Lewus

Address: 22 Union Hill Road
Denville, NJ 07834
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 10th day of November 2010, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Brenda Hawn
NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 12 day of November 2010.

Gregory Szewczyk
Gregory Szewczyk

Address: 29 Aberdeen Circle
Flemington, NJ 08822
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 10th day of November 2010, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Brenda Hawn
NOTARY PUBLIC

000069

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 12th day of NOVEMBER 2010

Somello
Sarita Mello

Address: 202 Concord Place
North Brunswick, NJ 08902
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 15th day of November 2010, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Brande Mello
NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 12 day of November 2010.

Kimdra Smith-Webster
Kimdra Smith-Webster

Address: 30 Chinkapin Court
Williamstown, NJ 08094
United States of America

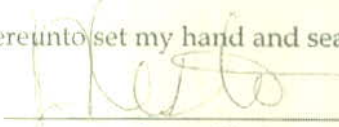
State of New Jersey
County of Middlesex

On this 12th day of November 2010, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Brande Mello
NOTARY PUBLIC

000070

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 12 day of November 2010.

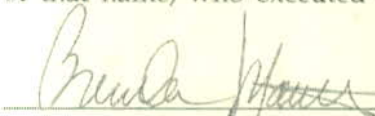


Jason Nesta

Address: 30 Boulevard Road
Cedar Knolls, NJ 07927
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 10th day of November 2010, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.



NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 22nd day of Nov 2010.

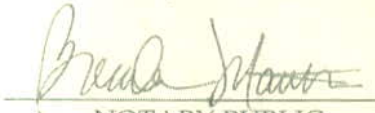


Rensl Dillon

Address: 3 Beth Ann Way
Ewing, NJ 08638
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

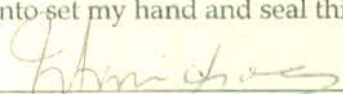
On this 10th day of November 2010, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.



NOTARY PUBLIC

000071

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 12th day of November 2010.


Evangelia S. Arvanitidou

Address: 16 Jackson Avenue
Princeton, NJ 08540
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 10th day of November 2010, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.


NOTARY PUBLIC

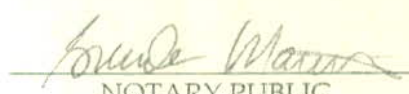
IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 12 day of November 2010.


Christine Cuiule

Address: 2 Ardleigh Court
Mount Laurel, NJ 08904
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 10th day of November 2010 before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.


NOTARY PUBLIC

000072

BOGOTA D.C. ABRIL 19, 2013

TRADUCCION POR TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
(VERIFIQUE ANTES DE PROCEDER)

NR DE DOCKET DEL APODERADO: 9226-00-OC

CESION

EN TANTO QUE nosotros **Catherine Lewus; Gregory Szewczyk; Sarita Mello; Kimdra Smith-Webster; Jason Nesta; Rensl Dillon; Evangelina S. Arvanitidou and Christine Ccuiule**, (adelante denominados como los CEDENTES), residentes respectivamente como se indica adelante, hemos realizado un invento para el cual hemos radicado ante la Oficina de Patentes y Marcas Comerciales de Estados Unidos la solicitud Internacional Serie Nr. PCT/US2010/56514, radicada en Noviembre 12, 2010, citando a los CEDENTES como los inventores, titulado

PRODUCTO DE HIGIENE BUCAL Y SUS METODOS DE USO Y FABRICACION

(ORAL CARE PRODUCT AND METHODS OF USE AND MANUFACTURING THEREOF),

EN TANTO QUE Colgate Palmolive Company, una Corporación del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, con su oficina principal de negocios localizada en 300 Park Avenue, New York, New York, 10022, y oficinas y lugar de negocios en 909 River Road, Piscataway, New Jersey, 08855 (en adelante denominada el "CESIONARIO"), desea adquirir todo el derecho, título e interés y



000073

en para el citado invento y la solicitud de patente y los correspondientes derechos de patente a nivel mundial;

AHORA POR LO TANTO, en consideración de buena y valuable compensación cuyo recibo y suficiencia son con la presente reconocidos, los Cedentes venden, ceden y transfieren, al CESIONARIO, todo el exclusivo derecho, título e interés en y para todos los mencionados inventos, la mencionada Solicitud de Patente, y para las correspondientes solicitudes de patente, y solicitudes divisionales, continuación, continuación-en-parte, re-emisión, re-examinación, y solicitudes adicionales de patente que se atribuyan prioridad sobre las mencionada Solicitud de Patente, y todos los Certificados de Patente y derechos comparables que se expidan en los Estados Unidos y demás países extranjeros, junto con el derecho o derechos de prioridad bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, la Convención Interamericana en relación con Patentes, Diseños y Modelos Industriales, y demás acuerdos internacionales a los cuales Estados Unidos adhiera, y los CEDENTES con la presente autorizan y solicitan al Comisionado de Patentes de los Estados Unidos, y demás Oficinas de Patentes extranjeras expedir dichos Certificados de Patente o derechos comparables sobre cualquier solicitud de acuerdo a lo arriba mencionado al citado CESIONARIO o a sus sucesores, cesionarios o representantes legales.

Los CEDENTES con la presente aceptan que los CEDENTES tienen todo el derecho para traspasar todo el interés cedido mediante la presente, y que los CEDENTES no han suscrito, ni suscribirán ningún acuerdo que pueda entrar en conflicto con la presente.

Los CEDENTES aceptan comunicar al CESIONARIO o a sus sucesores, cesionarios o representantes legales cualquiera y todos los hechos que lleguen a



su conocimiento o a cualquiera de ellos con respecto del invento arriba citado, y sin mas remuneración, testificar en cualquier proceso legal, firmar todos los documentos legales, firmar todas las solicitudes divisionales, continuación, continuación-en-parte, re-emisión, re-examinación, y solicitudes adicionales de patente, prestar todos los juramentos legales, y en general realizar todos los actos legales para que el citado CESIONARIO o sus sucesores, cesionarios o representantes legales obtengan y apliquen la correspondiente protección de patentes sobre dicho invento en todos los países, y para ampliar o perfeccionar el título del CESIONARIO sobre el invento y los derechos de patentes sobre el mismo.

Y los CEDENTES con la presente autorizan a los apoderados para el CESIONARIO registrar en este documento los números de serie que sean aplicables, y llenar la fechas después de la firma de este documento por parte de los CEDENTES.

Esta cesión entra en vigencia en NOVIEMBRE 12, 2010. (fecha de radicado)

EN FE DE LO CUAL, firmo y sello con fecha NOVIEMBRE 12, 2010.

(HAY FIRMA)

Catherine Lewus.

Dirección: 22 Union Hill Road

Denville, NJ 07834

Estados Unidos de América

Estado de Nueva Jersey



000075

Condado de Middlesex

Hoy NOVIEMBRE 12, 2010, ante mi, Notario Público en y para el Estado y Condado arriba citados, personalmente compareció el firmante arriba citado, conocido para mi como la persona que firmó, quien firmó el instrumento que antecede en mi presencia.

(HAY FIRMA)

NOTARIO PUBLICO

EN FE DE LO CUAL, firmo y sello con fecha NOVIEMBRE 12, 2010.

(HAY FIRMA)

Gregory Szewczyk

Dirección: 29 Aberdeen Circle

Flemington, NJ 08822

Estados Unidos de América

Estado de Nueva Jersey

Condado de Middlesex

Hoy NOVIEMBRE 12, 2010, ante mi, Notario Público en y para el Estado y Condado arriba citados, personalmente compareció el firmante arriba citado, conocido para mi como la persona que firmó, quien firmó el instrumento que antecede en mi presencia.



000076

(HAY FIRMA)

NOTARIO PUBLICO

EN FE DE LO CUAL, firmo y sello con fecha NOVIEMBRE 12, 2010

(HAY FIRMA)

Sarita Mello.

Dirección: 202 Concord Place
North Brunswick, NJ 08902
Estados Unidos de América

Estado de Nueva Jersey
Condado de Middlesex

Hoy NOVIEMBRE 12, 2010, ante mi, Notario Público en y para el Estado y Condado arriba citados, personalmente compareció el firmante arriba citado, conocido para mí como la persona que firmó, quien firmó el instrumento que antecede en mi presencia.

(HAY FIRMA)

NOTARIO PUBLICO

EN FE DE LO CUAL, firmo y sello con fecha NOVIEMBRE 12, 2010

(HAY FIRMA)

Kimdra Smith-Webster.



000077

Dirección: 30 Chinkapin Court
Williamstown, NJ 08094
Estados Unidos de América

Estado de Nueva Jersey
Condado de Middlesex

Hoy NOVIEMBRE 12, 2010, ante mi, Notario Público en y para el Estado y Condado arriba citados, personalmente compareció el firmante arriba citado, conocido para mí como la persona que firmó, quien firmó el instrumento que antecede en mi presencia.

(HAY FIRMA)

NOTARIO PUBLICO

EN FE DE LO CUAL, firmo y sello con fecha NOVIEMBRE 12, 2010

(HAY FIRMA)

Jason Nesta.

Dirección: 30 Boulevard Road
Cedar Knolls, NJ 07927
Estados Unidos de América

Estado de Nueva Jersey
Condado de Middlesex



000078

Hoy NOVIEMBRE 12, 2010, ante mi, Notario Público en y para el Estado y Condado arriba citados, personalmente compareció el firmante arriba citado, conocido para mí como la persona que firmó, quien firmó el instrumento que antecede en mi presencia.

(HAY FIRMA)

NOTARIO PUBLICO

EN FE DE LO CUAL, firmo y sello con fecha NOVIEMBRE 22, 2010

(HAY FIRMA)

Rensl Dillon.

Dirección: 3 Beth Ann Way
Ewing, NJ 08638
Estados Unidos de América

Estado de Nueva Jersey
Condado de Middlesex

Hoy NOVIEMBRE 22, 2010, ante mi, Notario Público en y para el Estado y Condado arriba citados, personalmente compareció el firmante arriba citado, conocido para mí como la persona que firmó, quien firmó el instrumento que antecede en mi presencia.

(HAY FIRMA)

NOTARIO PUBLICO



000079

EN FE DE LO CUAL, firmo y sello con fecha NOVIEMBRE 12, 2010

(HAY FIRMA)

Evangelina S. Arvanitidou.

Dirección: 16 Jackson Avenue

Princeton, NJ 08540

Estados Unidos de América

Estado de Nueva Jersey

Condado de Middlesex

Hoy NOVIEMBRE 12, 2010, ante mi, Notario Público en y para el Estado y Condado arriba citados, personalmente compareció el firmante arriba citado, conocido para mi como la persona que firmó, quien firmó el instrumento que antecede en mi presencia.

(HAY FIRMA)

NOTARIO PUBLICO

EN FE DE LO CUAL, firmo y sello con fecha NOVIEMBRE 12, 2010

(HAY FIRMA)

Christine Cuiule.

Dirección: 2 Ardleigh Court

Mount Laurel, NJ 08904



000080

Estados Unidos de América

Estado de Nueva Jersey

Condado de Middlesex

Hoy NOVIEMBRE 12, 2010, ante mi, Notario Público en y para el Estado y Condado arriba citados, personalmente compareció el firmante arriba citado, conocido para mi como la persona que firmó, quien firmó el instrumento que antecede en mi presencia.

(HAY FIRMA)

NOTARIO PUBLICO

9226-00-CO-01-OC

Yo, MICHELE KONRAD, DE COLGATE PALMOLIVE COMPANY, con la presente declaro que lo anexo a la presente es fiel fotocopia de la cesión de Solicitud de Patente Internacional PCT/US2010/56511, radicada en NOVIEMBRE 12, 2010.

(FIRMADO)

MICHELE KONRAD

Asistente Legal Superior –Patentes

Colgate Palmolive Company

SUSCRITO Y JURAMENTADO ANTE MI HOY FEBRERO 26, 2013.

(FIRMADO Y SELLADO)



000081

EMILY LANG, NOTARIO PUBLICO, ESTADO DE NUEVA JERSEY, MI
COMISION EXPIRA NOVIEMBRE 30, 2013.

APOSTILLE

Convención de la Haya, Octubre 5, 1961

1. PAIS: **ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**
2. ESTE DOCUMENTO PUBLICO HA SIDO FIRMADO POR EMILY LANG
3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE SECRETARIO DE NOTARIO PUBLICO ESTADO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO/ESTAMPILLA DE EMILY LANG, NOTARIO
5. EN: TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL DIA **MARZO 04, 2013**
7. POR: ANDREW P. SIDAMON-ERISTOFF, TESORERO DEL ESTADO
8. NR. **A481773**
9. SELLO/ESTAMPILLA: GRAN SELLO DEL ESTADO DE NUEVA JERSEY
10. FIRMADO (HAY FIRMA)

CERTIFICADO NUMERO: **127601555**

VERIFIQUE ESTE CERTIFICADO EN:

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

CERTIFICADO DE AUTENTICIDAD: El suscrito Traductor e Intérprete Oficial juramentado, debidamente registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia, con el presente certifica que esta es una traducción al Idioma Castellano, del documento en Inglés **anexo para verificación.** **Cualquier reproducción anula la traducción, firma y sello.**

TRAINING AND EDUCATION SERVICES

Carrera 15 Nr. 99-13 Oficina 411.
Tel. (57 1) 623 2925 Fax (57 1) 218 2308. treseser1@yahoo.com
Bogotá - Colombia

FIDEL ANTONIO MURCIA MURCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 488/94 Ministerio de Justicia

Fidel Murcia



000082

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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0037709

Bogotá D.C., Abril 23 de 2013 - 09:38:46

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	23052	07/03/2013		450.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23059	07/03/2013		450.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23060	07/03/2013		450.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23061	07/03/2013		450.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23062	07/03/2013		450.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23063	07/03/2013		450.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23097	07/03/2013		320.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	500.000.00	500.000.00
			\$500.000.00

SON: *QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-104480-00000-0000

Fecha: 2013-04-24 14:45:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 84

000083

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

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

Abril 23 de 2013 - 09:38:47

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0032120

Bogotá D.C., Abril 08 de 2013 - 09:09:11

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	23188	07/03/2013		103.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
3 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	90.000.00
			\$90.000.00

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-104480- -00000-0000

Fecha: 2013-04-24 14:45:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 84

000084

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

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

Abril 8 de 2013 - 09:09:12

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-104480-00000-0000

Fecha: 2013-04-24 14:45:22
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 84

PI02-F08 (2009-11-18)