

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

27.64.000

54. TITULO

COMPOSICIÓN DE HIGIENE BUCAL QUE CONTIENE UN COMPUESTO

EENÓLICO Y VITAMINAS ANTIOXIDANTES Y DERIVADOS DE VITAMINAS.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 8/34

A 61 K 31/085

A 61 K 31/555

71. SOLICITANTE

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

36/

DOMICILIO

NUEVA YORK, NUEVA YORK, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

98/

SS
5.2

PETITORIO

AS: 104.070

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-064066- -00000-0000

Fecha: 2007-06-25 16:57:34 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE Y Ene: 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 80

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: COLGATE – PALMOLIVE COMPANY

Dirección: 300 Park Avenue, New York, New York 10022,
Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B – Piso 4,
Bogotá, Colombia.

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Dale S. SCHERL, Kimberlee PANALIGAN, Linh FRUGE, Harsh M. TRIVEDI, Tao XU.

Dirección: 4204 Crofton Court, Lawrence, Kansas 66049, Estados Unidos de América; 23 Frederick Place, Parlin, New Jersey 08859, Estados Unidos de América.; 230 Bywater Court, Hillsborough, New Jersey 08844, Estados Unidos de América; 134 Grantham Drive, Somerset, New Jersey 08873, Estados Unidos de América; 141 Jernee Drive, East Brunswick, New Jersey 08816, Estados Unidos de América (Respectivamente).

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente).

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/041076

Fecha 10-11-2005

Publicación Internacional No WO 2006/060145 A2

Fecha 08-06-2006

6 Título (54): COMPOSICIÓN DE HIGIENE BUCAL QUE CONTIENE UN COMPUESTO FENÓLICO Y VITAMINAS ANTIOXIDANTES Y DERIVADOS DE VITAMINAS

7 Clasificación Internacional (51): A61Q11/00; A61K31/85; 31/375; 31/353; A61K8/34; 8/67

8 Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒

NO ☐

US

02-12-2004

60/632,480

US

29-09-2005

11/238,522

9 Comprobante de pago No. 07- 37,172

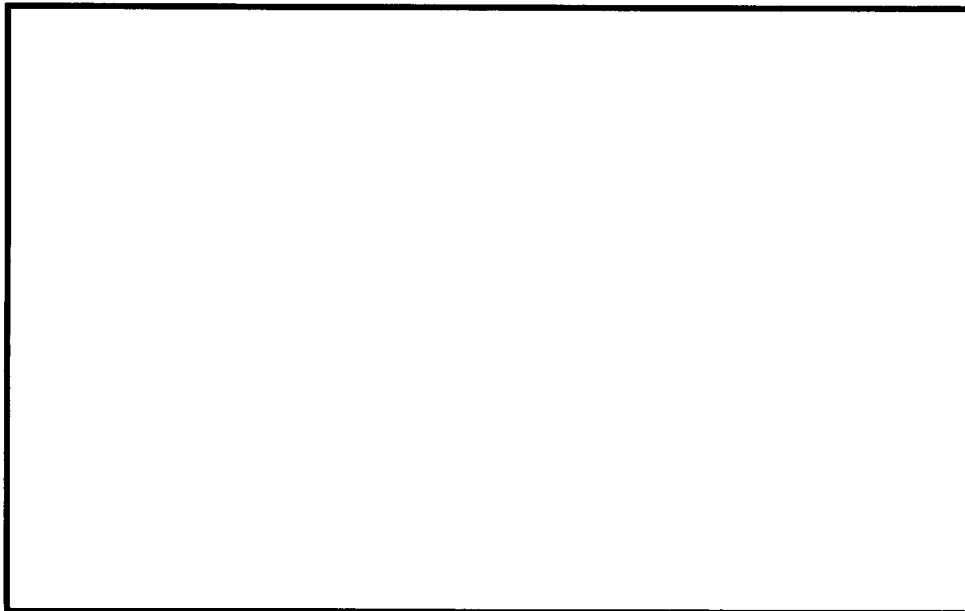
Fecha 25-06-2007

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

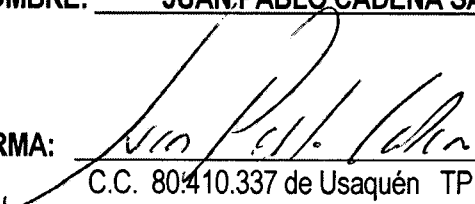
N

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$482.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Tarjeta de Propietarios
Documentos PCT

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA: 
C.C. 80410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/US2005/041076

MODELO DE UTILIDAD ☐

4
DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

DOMICILIO NUEVA YORK, NUEVA YORK, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TÍTULO COMPOSICIÓN DE HIGIENE BUCAL QUE CONTIENE UN COMPUESTO FENÓLICO Y VITAMINAS
ANTIOXIDANTES Y ...

CLASIFICACION

EXPEDIENTE No. FECHA DE SOLICITUD ROLLO MICROFILM

CERTIFICADO No. FECHA DE CONCESION VIGENCIA DESDE HASTA

PRORROGA CAMBIO DE NOMBRE

TRASPASO A

INVENTOR (ES) DALE S. SCHERL, KIMBERLEE PANALIGAN, LINH FRUGE, HARSH M. TRIVEDI, TAO XU.

OTROS

As 104.070

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-064066- -00000-0000

Fecha: 2007-06-25 16:57:34 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 37,172
FECHA : MAYO 11 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	34944483	10/05/2007	48,112,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

A: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
8 June 2006 (08.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/060145 A2

(51) International Patent Classification:

A61Q 11/00 (2006.01) A61K 31/085 (2006.01)
 A61K 8/34 (2006.01) A61K 31/375 (2006.01)
 A61K 8/67 (2006.01) A61K 31/555 (2006.01)
 A61K 8/49 (2006.01) A61K 31/353 (2006.01)

(74) Agent: BULLOCK, Kristyne, A.; Colgate-Palmolive Company, 909 River Road, Piscataway, New Jersey 08855 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2005/041076

(22) International Filing Date:

10 November 2005 (10.11.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/632,480 2 December 2004 (02.12.2004) US
 11/238,522 29 September 2005 (29.09.2005) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SCHERL, Dale, S. [US/US]; 4204 Crofton Court, Lawrence, Kansas 66049 (US). PANALIGAN, Kimberlee [CN/US]; 23 Frederick Place, Parlin, New Jersey 08859 (US). FRUGE, Linh [US/US]; 230 Bywater Court, Hillsborough, New Jersey 08844 (US). TRIVEDI, Harsh, M. [US/US]; 134 Grantham Drive, Somerset, New Jersey 08873 (US). XU, Tao [US/US]; 141 Jernee Drive, East Brunswick, New Jersey 08816 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Declarations under Rule 4.17:

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

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

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

(54) Title: ORAL CARE COMPOSITION COMPRISING A PHENOLIC COMPOUND AND ANTIOXIDANT VITAMINS AND VITAMIN DERIVATIVES

(57) Abstract: An oral care composition comprises an antibacterial phenolic compound and a vitamin or vitamin derivative component comprising one to a plurality of antioxidant vitamin or vitamin derivatives. In one embodiment the vitamin or vitamin derivative component comprises vitamin E and vitamin E acetate and optionally one or more additional vitamin or vitamin derivatives. In another embodiment the vitamin or vitamin derivative component comprises an antioxidant vitamin or vitamin derivative and a source of vitamin B5. A method of oral care comprises applying a composition as described above to an oral surface of a subject.

WO 2006/060145 A2

ORAL CARE COMPOSITION COMPRISING A PHENOLIC COMPOUND AND
ANTIOXIDANT VITAMINS AND VITAMIN DERIVATIVES

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATION

This application claims the benefit of the prior filed United States Provisional Patent Application Serial No. 60/632,480, filed 2 December 2004, the contents of which are incorporated herein by reference.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0001] Many phenolic compounds possess both antibacterial and anti-inflammatory properties, and are known to be useful as antibacterial and/or anti-inflammatory agents in oral care compositions such as mouthwashes and dentifrices. Examples of such phenolic compounds include carvacrol, eugenol (thoxyphenol), 4-hexylresorcinol (4-hexyl-1,3-dihydroxybenzene), bromochlorophene (2,2'-methylene bis(4-chloro-6-bromophenol)), thymol (2-isopropyl-5-methylphenol) and triclosan (5-chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenol).

[0002] Additionally, antioxidants have been proposed as ingredients of oral care compositions, for example as stabilizing agents operating by protecting readily oxidizable ingredients from oxidative degradation, and/or as agents to enhance oral and/or whole body health. Compounds disclosed as components of oral care compositions and described as antioxidants have included ascorbic acid (vitamin C), β -carotene, folic acid, α -lipoic acid (thioctic acid), lycopene, lutein (xanthophyll), niacin (nicotinamide and/or nicotinic acid), retinol (vitamin A), riboflavin (vitamin B₂), rutin, α -tocopherol or vitamin E, 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carboxylic acid, and ubiquinone (coenzyme Q₁₀). Such antioxidants are not reported to have any effect on the anti-inflammatory properties of dentifrices containing phenolic compounds.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

[0003] There is now provided an oral care composition comprising at least one antibacterial halogenated diphenylether compound and an antioxidant component; wherein (a) the at least one halogenated diphenylether compound is present in an antibacterially effective total amount; (b) the antioxidant component comprises one to a plurality of vitamin

or vitamin derivatives in a total vitamin or vitamin derivative amount effective to enhance the anti-inflammatory activity of the composition; and (c) at least one vitamin or vitamin derivative in the antioxidant component is ascorbic acid or an orally acceptable salt or ester thereof, or a 2-methyl-6-chromanol compound.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0004] An "antibacterial phenolic compound" herein is a compound having a phenol moiety as part of its molecular structure, and exhibiting antibacterial activity when present in an oral care composition in an orally acceptable amount.

[0005] A "vitamin or vitamin derivative" herein is a compound that is a vitamin and/or has vitamin-like activity, including natural and synthetic vitamins as well as vitamin analogs, derivatives, precursors, esters, salts, isomers, racemates, enantiomers, tautomers and the like. A "source" of a vitamin herein can be the vitamin itself, a vitamin or vitamin derivative that upon administration to an oral surface generates or releases the vitamin on the oral surface and/or in an underlying tissue, or that otherwise exhibits vitamin activity characteristic of the vitamin. A "multivitamin or vitamin derivative complex" herein means a plurality of vitamin or vitamin derivatives.

[0006] Except where the context demands otherwise, the term "vitamin E" is used generically herein to encompass any tocopherol or tocotrienol compound, including any enantiomer or racemate thereof, and any mixture of such compounds, having vitamin E activity.

[0007] When a "total" amount in a composition of "at least one" component that is a member of a specified class (e.g., the class of antibacterial phenolic compounds or the class of antioxidant vitamin or vitamin derivatives) is recited herein, it will be understood that the amount referred to is the total of the individual amounts of all members of the class present in the composition. Concentrations of ingredients herein are expressed by weight except as may otherwise be indicated.

[0008] A step of "applying" a composition to an oral surface herein encompasses any procedure that results in the composition contacting the surface, including irrigating, rinsing, spraying, wiping, rubbing, brushing, painting, flossing, placement of a film or strip on the surface, implanting and chewing.

[0009] The term "inhibiting" herein with respect to a condition such as

inflammation in an oral tissue encompasses prevention, suppression, reduction in extent or severity, or amelioration of the condition.

[0010] An oral care composition of the present invention can take any physical form suitable for application to an oral surface. In various illustrative embodiments the composition can be a liquid solution suitable for irrigating, rinsing or spraying; a dentifrice such as a powder, toothpaste or dental gel; a periodontal gel; a liquid suitable for painting a dental surface (*e.g.*, a liquid whitener); a chewing gum; a dissolvable, partially dissolvable or non-dissolvable film or strip (*e.g.*, a whitening strip); a wafer; a wipe or towelette; an implant; a dental floss; *etc.* The composition can contain active and/or carrier ingredients additional to those recited above.

[0011] In certain embodiments the composition is adapted for application to an oral surface of a small domestic animal, for example a cat or a dog. Such a composition is typically edible or chewable by the animal, and can take the form, for example, of a cat or dog food, treat or toy.

[0012] The present invention is in part derived from a finding that, upon addition of an antioxidant vitamin or vitamin derivative to an antibacterial phenolic compound having anti-inflammatory activity, in particular a halogenated diphenylether compound having such activity, the anti-inflammatory activity can be enhanced. For example, addition of antioxidant vitamin or vitamin derivatives to the antibacterial phenolic compound triclosan has been found to lower to a surprising degree the IC_{50} of triclosan in an IL-1 β stimulated PGE2 production cell culture assay, an inflammation model. In this assay, ascorbic acid, vitamin E acetate and TROLOX® (a synthetic analogue of α -tocopherol) were found to be especially effective in enhancing the anti-inflammatory activity of triclosan. Ascorbyl palmitate and vitamin E exhibited less dramatic enhancement; it is believed without being bound by theory that solubility limitations may have reduced their efficacy in this assay.

[0013] Accordingly, in one embodiment of the invention, there is provided an oral care composition comprising at least one antibacterial halogenated diphenylether compound and an antioxidant component. In a composition of this embodiment the at least one halogenated diphenylether compound is present in an antibacterially effective total amount, and the antioxidant component comprises one to a plurality of vitamin or vitamin derivatives in a total vitamin or vitamin derivative amount effective to enhance the anti-

inflammatory activity of the composition. Based on the finding summarized above, at least one vitamin or vitamin derivative in the antioxidant component should be ascorbic acid or an orally acceptable salt or ester thereof, or a 2-methyl-6-chromanol compound (for example vitamin E, vitamin E acetate or TROLOX®).

[0014] The at least one antibacterial halogenated diphenylether can be, for example, triclosan, triclosan monophosphate or 2,2'-dihydroxy-5,5'-dibromodiphenylether.

[0015] According to the present embodiment, the at least one halogenated diphenylether compound, *e.g.*, triclosan, is typically present in the composition in a total amount of about 0.01% to about 10% by weight. The concentration depends in part on the form of the composition; for example, in a mouthwash or oral rinse a relatively low concentration, for example about 0.01% to about 0.5%, can be useful, whereas in a toothpaste or gel dentifrice a somewhat higher concentration, for example about 0.05% to about 5%, will generally be found satisfactory. Illustratively the total concentration of the at least one halogenated diphenylether compound in a toothpaste or gel dentifrice can be about 0.1% to about 2%, for example about 0.2% to about 1% or about 0.25% to about 0.5%.

[0016] Vitamins and vitamin derivatives useful herein can illustratively be selected from the following classes: (a) sources of vitamin C, including ascorbic acid; (b) 2-methyl-6-chromanol compounds, including TROLOX®, tocol (2-methyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol), α -tocopherol ((+)-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol), β -tocopherol ((+)-2,5,8-trimethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol), γ -tocopherol ((+)-2,7,8-trimethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol), δ -tocopherol ((+)-8-methyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol), α -tocotrienol (2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyl-3,7,11-tridecatrienyl)-6-chromanol), β -tocotrienol (2,5,8-trimethyl-2-(4,8,12-trimethyl-3,7,11-tridecatrienyl)-6-chromanol) and vitamin E (any one or a mixture of any two or more tocopherols and/or tocotrienols); (c) carotenoids, including retinol (vitamin A), retinal, retinoic acid, α -carotene, β -carotene, γ -carotene, δ -carotene, lutein, lycopene, lycophyll, lycoxanthin, rhodoxanthin, astaxanthin and cryptoxanthin; (d) sources of B vitamins, including thiamine (vitamin B₁), riboflavin (vitamin B₂), nicotinamide and nicotinic acid (both referred to as niacin), pantothenic acid (vitamin B₅), pantothenol, pyridoxine (vitamin B₆), pyridoxal, pyridoxamine, folic acid, dihydrofolic acid, vitamin B₁₂ and biotin; (e) bioflavonoids,

including rutin, hesperetin, hesperidin, eriodictyol, quercetin, quercetagenin and quercetagitin; (f) quinone-type enzyme cofactors, including ubiquinone (coenzyme Q₁₀) and pyrroloquinoline quinone (PQQ); (g) sources of α -lipoic acid; (h) sources of vitamin D, including calciferol and cholecalciferol; and (i) orally acceptable salts, esters (including phosphate, acetate and long-chain, e.g., linoleate and palmitate, esters), isomers, enantiomers, racemates and tautomers of the above.

[0017] Vitamins and vitamin derivatives useful herein can be natural or synthetic in origin and can be used in refined form or in crude form, for example as herbal preparations.

[0018] According to one aspect of the present embodiment, the antioxidant component comprises ascorbic acid and/or an orally acceptable salt or ester thereof. Illustrative salts include the sodium, calcium and zinc salts of ascorbic acid. An illustrative ester is ascorbyl palmitate. According to another aspect of the present embodiment, the antioxidant component comprises a 2-methyl-6-chromanol compound. Illustratively, the 2-methyl-6-chromanol compound can be TROLOX® or an orally acceptable salt thereof, or vitamin E or an orally acceptable ester thereof, for example vitamin E acetate.

[0019] According to yet another aspect of the present embodiment, the antioxidant component comprises (a) ascorbic acid and/or an orally acceptable salt or ester thereof, and (b) a 2-methyl-6-chromanol compound, for example as illustrated above.

[0020] The antioxidant component optionally further comprises one or more vitamin or vitamin derivatives other than a vitamin C source or a 2-methyl-6-chromanol compound. Such a vitamin or vitamin derivative can be, for example, a source of a B vitamin such as thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B₅, vitamin B₆ or folic acid, a carotenoid such as β -carotene, lutein or lycopene, a bioflavonoid, a quinone-type enzyme cofactor or a source of α -lipoic acid.

[0021] The antioxidant component in a composition of the present embodiment is typically included in an amount providing a weight ratio of total antibacterial halogenated diphenylether compound(s) to total vitamin or vitamin derivative(s) of about 10:1 to about 1:100, for example about 5:1 to about 1:50, or about 2:1 to about 1:20, or about 1:1 to about 1:10.

[0022] Enhancement of anti-inflammatory activity is not the only advantage that

can be gained by providing an oral care composition having one or more antibacterial phenolic compounds and one or more antioxidant vitamin or vitamin derivatives. For example, concurrent application of an antibacterial agent and an antioxidant to an oral surface can provide complementary benefits in oral health, especially in the periodontal area. Furthermore, the vitamin or vitamin-like activity of the vitamin or vitamin derivative component can provide oral and systemic health benefits above and beyond its antioxidant effect. In the case of vitamin E, it has been found desirable to include both an esterified and a non-esterified form of the vitamin. Without being bound by theory, it is believed that having both esterified and non-esterified forms enhances delivery and hence efficacy of the vitamin as an antioxidant. For example, vitamin E can give a short-burst effect while vitamin E acetate provides longer-term benefit.

[0023] Accordingly, in another embodiment of the invention, there is provided an oral care composition comprising at least one antibacterial phenolic compound in an antibacterially effective amount, and a vitamin or vitamin derivative component that comprises vitamin E and vitamin E acetate. In a composition of this embodiment, the at least one phenolic compound and the vitamin or vitamin derivative component are present in a total weight ratio of about 10:1 to about 1:100.

[0024] Phenolic compounds useful herein illustratively include, subject to determination of oral acceptability, those identified as having anti-inflammatory activity by Dewhirst (1980), Prostaglandins 20(2), 209-222, but are not limited thereto. Examples of antibacterial phenolic compounds include 4-allylcatechol, *p*-hydroxybenzoic acid esters including benzylparaben, butylparaben, ethylparaben, methylparaben and propylparaben, 2-benzylphenol, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene, capsaicin, carvacrol, creosol, eugenol, guaiacol, halogenated bisphenolics including hexachlorophene and bromochlorophene, 4-hexylresorcinol, 8-hydroxyquinoline and salts thereof, salicylic acid esters including menthyl salicylate, methyl salicylate and phenyl salicylate, phenol, pyrocatechol, salicylanilide, thymol, triclosan and triclosan monophosphate.

[0025] The at least one antibacterial phenolic compound is in one aspect a halogenated diphenylether, for example triclosan, triclosan monophosphate or 2,2'-dihydroxy-5,5'-dibromodiphenylether.

[0026] The at least one phenolic compound is present in a total amount of about

0.01% to about 10% by weight. Illustratively the total concentration of the at least one phenolic compound in a toothpaste or gel dentifrice of the present embodiment can be about 0.05% to about 5%, for example about 0.1% to about 2%, about 0.2% to about 1% or about 0.25% to about 0.5%.

[0027] The vitamin or vitamin derivative component comprises vitamin E, for example in the form of α -tocopherol, and vitamin E acetate, for example in the form of α -tocopheryl acetate. The vitamin E and vitamin E acetate fractions can be in any suitable weight ratio, for example about 20:1 to about 1:10, or about 15:1 to about 1:5, or about 5:1 to about 1:1. Illustratively the total concentration of vitamin E and vitamin E acetate in a toothpaste or gel dentifrice can be about 0.05% to about 5%, for example about 0.1% to about 2.5% or about 0.2% to about 1%.

[0028] According to one aspect of the present embodiment, the vitamin or vitamin derivative component can further comprise one or more vitamin or vitamin derivatives other than vitamin E and vitamin E acetate. As one example, the composition optionally further comprises at least one source of vitamin C such as ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, zinc ascorbate or ascorbyl palmitate. As another example, the composition optionally further comprises at least one carotenoid such as retinol, retinoic acid or an orally acceptable salt thereof, vitamin A palmitate, β -carotene, lutein or lycopene. As yet another example, the composition optionally further comprises at least one source of a B vitamin such as thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B₅, vitamin B₆ or folic acid. As yet another example, the composition optionally further comprises at least one bioflavonoid such as rutin or a derivative thereof, for example rutin sulfuric acid ester, sodium salt. As yet another example, the composition optionally further comprises at least one quinone-type enzyme cofactor such as ubiquinone or PQQ. As yet another example, the composition further comprises at least one source of α -lipoic acid.

[0029] According to another aspect of the present embodiment, the vitamin or vitamin derivative component can be a multivitamin or vitamin derivative complex comprising, in addition to vitamin E and vitamin E acetate, a plurality of vitamin or vitamin derivatives selected from at least two of the following classes: (a) sources of vitamin C; (b) carotenoids; (c) sources of B vitamins; (d) bioflavonoids; (e) quinone-type enzyme cofactors; (f) sources of α -lipoic acid; and (g) sources of vitamin D.

13

[0030] Illustratively and without limitation, the following examples of a multivitamin or vitamin derivative complex, wherein any vitamin listed in acid form can optionally be wholly or partly in the form of an orally-acceptable salt or ester, can be useful according to the present embodiment:

1. vitamin E + vitamin E acetate;
2. vitamin E + vitamin E acetate + ascorbic acid;
3. vitamin E + vitamin E acetate + ascorbyl palmitate;
4. vitamin E + vitamin E acetate + β -carotene;
5. vitamin E + vitamin E acetate + lycopene;
6. vitamin E + vitamin E acetate + ascorbic acid + β -carotene;
7. vitamin E + vitamin E acetate + ascorbic acid + β -carotene + lycopene;
8. vitamin E + vitamin E acetate + pantothenic acid;
9. vitamin E + vitamin E acetate + ascorbic acid + pantothenic acid;
10. vitamin E + vitamin E acetate + vitamin B₆;
11. vitamin E + vitamin E acetate + ascorbic acid + vitamin B₆;
12. vitamin E + vitamin E acetate + ascorbic acid + pantothenic acid + vitamin B₆;
13. vitamin E + vitamin E acetate + ascorbic acid + β -carotene + lycopene + pantothenic acid + vitamin B₆ + folic acid;
14. vitamin E + vitamin E acetate + rutin;
15. vitamin E + vitamin E acetate + ubiquinone;
16. vitamin E + vitamin E acetate + α -lipoic acid;
17. vitamin E + vitamin E acetate + calciferol;
18. vitamin E + vitamin E acetate + ascorbic acid + β -carotene + lycopene + pantothenic acid + vitamin B₆ + folic acid + rutin + ubiquinone + α -lipoic acid.

[0031] The vitamin or vitamin derivative component in a composition of the present embodiment is illustratively included in an amount providing a weight ratio of total antibacterial phenolic compound to total vitamin or vitamin derivative component of about 5:1 to about 1:50, for example about 2:1 to about 1:20, or about 1:1 to about 1:10.

[0032] In yet another embodiment of the invention, there is provided an oral care

composition comprising at least one antibacterial halogenated diphenylether compound in an antibacterially effective amount, and a vitamin or vitamin derivative component that comprises (a) one or more antioxidant vitamin or vitamin derivatives selected from the group consisting of ascorbic acid, orally acceptable salts and esters thereof, and 2-methyl-6-chromanol compounds, and (b) at least one source of vitamin B₅. It will be understood that, in the context of this embodiment, the "one or more antioxidant vitamin or vitamin derivatives" are other than a source of vitamin B₅ and are additional thereto. The source of vitamin B₅ may or may not function as an antioxidant in the composition. In a composition of this embodiment, the at least one halogenated diphenylether compound and the vitamin or vitamin derivative component are present in a total weight ratio of about 10:1 to about 1:100.

[0033] The at least one antibacterial halogenated diphenylether compound can suitably be selected from triclosan, triclosan monophosphate and 2,2'-dihydroxy-5,5'-dibromodiphenylether.

[0034] The at least one halogenated diphenylether compound is again present in a total amount of about 0.01% to about 10% by weight. Illustratively the total concentration of the at least one halogenated diphenylether compound in a toothpaste or gel dentifrice can be about 0.05% to about 5%, for example about 0.1% to about 2%, about 0.2% to about 1% or about 0.25% to about 0.5%.

[0035] In one aspect of the present embodiment, the vitamin or vitamin derivative component comprises a natural or synthetic source of vitamin E, for example α -tocopherol or vitamin E acetate, *e.g.*, as α -tocopheryl acetate. Optionally both vitamin E and vitamin E acetate are present, for example in a weight ratio of about 20:1 to about 1:10, or about 15:1 to about 1:5, or about 5:1 to about 1:1. Illustratively the total concentration of antioxidant vitamin or vitamin derivatives other than sources of vitamin B₅, for example sources of vitamin E, in a toothpaste or gel dentifrice can be about 0.05% to about 5%, for example about 0.1% to about 2.5% or about 0.2% to about 1%.

[0036] The vitamin or vitamin derivative component according to the present embodiment comprises at least one natural or synthetic source of vitamin B₅, for example pantothenic acid or an orally acceptable salt or ester thereof, or pantothenol. The at least one source of vitamin B₅ can illustratively be present in a total amount such that the weight ratio of sources of vitamin B₅ to antioxidant vitamin or vitamin derivatives other than sources of

vitamin B₅ is about 1:100 to about 1:1, for example about 1:50 to about 1:5. The total concentration of sources of vitamin B₅ in a toothpaste or gel dentifrice can illustratively be about 0.005% to about 1%, for example about 0.01% to about 0.5% or about 0.02% to about 0.2%.

[0037] According to another aspect of the present embodiment, the vitamin or vitamin derivative component can be a multivitamin or vitamin derivative complex comprising a source of vitamin B₅ (e.g., pantothenic acid or an orally acceptable salt or ester thereof) and a plurality of vitamin or vitamin derivatives selected from at least two of the following classes: (a) sources of vitamin E; (b) sources of vitamin C; (c) carotenoids; (d) sources of B vitamins other than vitamin B₅; (e) bioflavonoids; (f) quinone-type enzyme cofactors; (g) sources of α -lipoic acid; and (h) sources of vitamin D; wherein at least one of the plurality of vitamin or vitamin derivatives is an antioxidant.

[0038] Illustratively and without limitation, the following examples of a multivitamin or vitamin derivative complex, wherein any vitamin listed in acid form can optionally be wholly or partly in the form of an orally-acceptable salt or ester, can be useful according to the present embodiment:

1. vitamin E + pantothenic acid;
2. vitamin E + ascorbic acid + pantothenic acid;
3. ascorbic acid + pantothenic acid;
4. vitamin E + pantothenic acid + β -carotene;
5. vitamin E + pantothenic acid + lycopene;
6. vitamin E + ascorbic acid + pantothenic acid + β -carotene;
7. vitamin E + ascorbic acid + pantothenic acid + β -carotene + lycopene;
8. vitamin E + pantothenic acid + vitamin B₆;
9. ascorbic acid + pantothenic acid + vitamin B₆;
10. vitamin E + ascorbic acid + pantothenic acid + vitamin B₆;
11. vitamin E + ascorbic acid + pantothenic acid + β -carotene + lycopene + vitamin B₆ + folic acid;
12. vitamin E + pantothenic acid + rutin;
13. vitamin E + pantothenic acid + ubiquinone;
14. vitamin E + pantothenic acid + α -lipoic acid;

15. vitamin E + pantothenic acid + calciferol;
16. vitamin E + ascorbic acid + pantothenic acid + β -carotene + lycopene + vitamin B₆ + folic acid + rutin + ubiquinone + α -lipoic acid.

[0039] Pantothenol (also known as panthenol, for example DL-panthenol) can optionally be substituted in whole or in part for pantothenic acid or a salt or ester thereof in any of the above illustrative multivitamin or vitamin derivative complexes.

[0040] The vitamin or vitamin derivative component in a composition of the present embodiment is illustratively included in an amount providing a weight ratio of total antibacterial halogenated diphenylether compound to total vitamin or vitamin derivative component of about 5:1 to about 1:50, for example about 2:1 to about 1:20, or about 1:1 to about 1:10.

[0041] Illustratively, the composition of any of the embodiments described above is a mouthwash or rinse, an oral spray, a dentifrice, an oral strip, a liquid whitener or a chewing gum. Rinses include liquids adapted for irrigation by means of devices such as high-pressure water jets. Dentifrices include without limitation toothpastes, gels and powders. A "liquid whitener" herein encompasses semi-liquid compositions such as gels as well as flowable liquids, so long as the composition is capable of application to a dental surface by painting with a brush or other suitable device. "Painting" in the present context means application of a thin layer of the composition to the dental surface. In one embodiment the composition is a toothpaste or gel dentifrice.

[0042] A composition of the invention can comprise, in addition to the at least one antibacterial phenolic (for example halogenated diphenylether) compound and a vitamin or vitamin derivative or antioxidant component as defined above, one or more active agents ("actives").

[0043] Among useful actives are those addressing, without limitation, appearance and structural changes to teeth, treatment and prevention of plaque, calculus, dental caries, cavities, abscesses, inflamed and/or bleeding gums, gingivitis, oral infective and/or inflammatory conditions in general, tooth sensitivity, halitosis and the like. Thus, a composition of the invention can contain one or more actives such as whitening agents, fluoride ion sources, antimicrobial agents additional to the at least one antibacterial phenolic (for example halogenated diphenylether) compound, desensitizing agents, anticalculus (tartar

control) agents, stannous ion sources, zinc ion sources, sialagogues, breath-freshening agents, antiplaque agents, anti-inflammatory agents additional to any anti-inflammatory phenolic compound present, periodontal agents, analgesics and nutrients additional to the at least one vitamin or vitamin derivative. Actives should be selected for compatibility with each other and with other ingredients of the composition.

[0044] Actives useful herein are normally present in the composition in amounts selected to be safe and effective, *i.e.*, amount sufficient to provide a desired benefit, for example a therapeutic, prophylactic, nutritive or cosmetic effect, when the composition is used repeatedly as described herein, without undue side effects such as toxicity, irritation or allergic reaction, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio. Such a safe and effective amount will usually, but not necessarily, fall within ranges approved by appropriate regulatory agencies. A safe and effective amount in a specific case depends on many factors, including the particular benefit desired or condition being treated or sought to be prevented, the particular subject using, or being administered, the composition, the frequency and duration of use, *etc.* Actives are typically present in a total amount of about 0.01% to about 80%, for example about 0.05% to about 60%, about 0.1% to about 50%, or about 0.5% to about 40%, by weight of the composition.

[0045] One or more actives, including the antibacterial agent and/or the vitamin or vitamin derivative component herein, can optionally be present in encapsulated form in the composition. For example, beads containing one or more actives can be adapted to rupture during brushing or chewing to release the active(s) to the oral surface.

Additionally, the composition of the invention may include any of the components conventionally present or desirable in an oral care product. For example, the composition may include a whitening agent, such as peroxy compounds, chlorine dioxide, chlorites and hypochlorites, a polymer-peroxide complex, polyvinylpyrrolidone-hydrogen peroxide (PVP-H₂O₂) complex; a source of fluoride ions (monofluorophosphate and fluorosilicate salts, antibacterial agents. Active agents such as antibacterial agents may be includes, including, for example, those listed in U.S. Patent No. 5,776,435 to Gaffar *et al.*, the contents of which are incorporated herein by reference. The composition may further include a tooth anti-sensitivity agent, a sialagogue (saliva stimulating agent), a breath-freshening agent, an antiplaque or plaque disrupting agent.

18

[0046] Among useful carriers for optional inclusion in a composition of the invention are diluents, abrasives, bicarbonate salts, pH modifying agents, surfactants, foam modulators, thickening agents, viscosity modifiers, humectants, sweeteners, flavorants and colorants. One carrier material, or more than one carrier material of the same or different classes, can optionally be present. Water is a preferred diluent and in some compositions such as mouthwashes and whitening liquids may be accompanied by an additional solvent, such as an alcohol, *e.g.*, ethanol.

[0047] The composition may contain abrasives, pH modifying agents, surfactants, foam modulators, thickening agents, viscosity modifiers, humectants, sweeteners, flavorants, colorants.

[0048] The invention further provides a method of oral care comprising a step of applying a composition as described herein to an oral surface of a subject. In one embodiment the composition is a toothpaste or gel dentifrice, and the applying step comprises brushing the surface, for example a dental surface and a periodontal surface adjacent thereto, with the dentifrice.

[0049] According to an embodiment of the invention, there is still further provided a method of inhibiting inflammation in an oral tissue of a subject. The method of this embodiment comprises applying to an oral surface proximal to the tissue a composition of the inventions. In another embodiment, there is provided a method of promoting oral health in a subject. The method of this embodiment comprises applying to an oral surface of the subject a composition of the inventions.

[0050] Practice of a method of the invention can promote any aspect or aspects of oral health. As one example, such a method can promote periodontal and/or gingival health, for instance by reducing bacterial infection and/or inflammation. As another example, such a method can provide a breath-freshening benefit, for instance through antioxidant activity. As yet another example, such a method can promote tooth retention, for instance by reducing or preventing dental caries and preventing destruction of the bone matrix that holds the tooth in place. As yet another example, such a method can provide an anti-plaque benefit. As yet another example, such a method can aid the subject's defense mechanisms against oral cancers and precancerous conditions. As yet another example, such a method can reduce damage to oral tissues from free radicals, including those occurring as a result of contact with

tobacco smoke or polluted air.

[0051] It is well known that enhanced oral health, in particular improved periodontal and/or gingival health associated with reduced bacterial infection and/or inflammation, can lead to systemic or whole-body health benefits. Delivery of vitamins via an oral surface as provided herein can further enhance general health by supplementing the vitamins ingested with food.

[0052] Among systemic conditions that can be ameliorated as a result of improved oral health following practice of a method of the invention are cardiovascular disease including atherosclerosis, coronary heart disease (CHD) and stroke; diabetes; respiratory infections including bacterial pneumonia; preterm low birth weight; stomach ulcers; bacteremia; infective endocarditis; prosthetic device infection; chronic obstructive pulmonary disease (COPD); behavior and psychosocial disorders; and brain abscesses.

[0100] Practice of the methods can consist of a single application as described herein, or can comprise repeated such applications. In one embodiment a method as described herein is repeated at regular intervals, for example twice or once daily, twice or once weekly, twice or once monthly, in a program or regimen conducted at home and/or in a professional or clinical setting.

[0101] The subject in any of the above methods can be a human or non-human mammal, for example a dog, cat, horse or exotic mammal. In certain embodiments the subject is a small domestic animal, for example a cat or a dog, and the composition, in the form of a food, treat or toy, is given to the animal to chew.

[0102] The invention can further be understood by reference to the following nonlimiting examples.

EXAMPLES

Example 1

[0103] Toothpaste compositions were prepared having ingredients as shown in Table 1. Comparative composition 1Z was a conventionally prepared glycerin/sorbitol-based toothpaste containing silica abrasives, a PVME/MA (GANTREZ®) anticalculus agent, sodium fluoride and other conventional ingredients. Triclosan was present at 0.3%. Composition 1A of the invention was substantially identical except for addition, at the final

stage of mixing, of vitamin E acetate and DL-panthenol as indicated in Table 1.

Table 1: Composition of toothpastes (percent by weight)

Ingredient	Composition No.	
	1Z	1A
toothpaste base ¹	99.70	99.55
triclosan	0.30	0.30
vitamin E acetate		0.10
DL-panthenol		0.05

¹ toothpaste base included the following ingredients: silica powder, glycerin, sorbitol, water, GANTREZ®, sodium lauryl sulfate, sodium hydroxide, titanium dioxide, flavor, sodium CMC, ι-carrageenan, sodium fluoride, sodium saccharin.

Example 2

[0104] Toothpaste compositions were prepared having ingredients as shown in Table 2. Comparative composition 2Z was a conventionally prepared sorbitol-based toothpaste containing silica abrasives, a PVME/MA (GANTREZ®) anticalculus agent, sodium fluoride and other conventional ingredients. Triclosan was present at 0.3%. Composition 2A of the invention was substantially identical except for addition, at the final stage of mixing, of vitamin E acetate and DL-panthenol as indicated in Table 2.

Table 2: Composition of toothpastes (percent by weight)

Ingredient	Composition No.	
	2Z	2A
toothpaste base ²	99.70	99.55
triclosan	0.30	0.30
vitamin E acetate		0.10
DL-panthenol		0.05

² toothpaste base included the following ingredients: sorbitol, water, silica powder, GANTREZ®, sodium lauryl sulfate, sodium hydroxide, titanium dioxide, flavor, ι-carrageenan, glycerin, sodium fluoride, sodium saccharin.

Example 3

[0105] Toothpaste compositions were prepared having ingredients as shown in Table 3. Comparative composition 3Z was a conventionally prepared glycerin/sorbitol-based toothpaste containing silica abrasives, a PVME/MA (GANTREZ®) anticalculus agent, sodium fluoride and other conventional ingredients. Triclosan was present at 0.3%. Compositions 3A–3F of the invention were substantially identical except for addition, at the final stage of mixing, of vitamins as indicated in Table 3.

Table 3: Composition of toothpastes (percent by weight)

Ingredient	Composition No.						
	3Z	3A	3B	3C	3D	3E	3F
toothpaste base ³	99.70	97.40	98.40	99.15	99.30	98.45	99.10
Triclosan	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
vitamin E acetate		0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
vitamin E		2.00	1.00	0.30	0.10	1.00	0.30
DL-panthenol		0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
vitamin C		0.05	0.05		0.05		0.05

³ toothpaste base included the following ingredients: water, silica powder, sorbitol, glycerin, GANTREZ®, sodium lauryl sulfate, sodium hydroxide,

sodium CMC, propylene glycol, titanium dioxide, sodium saccharin, sodium fluoride.

Example 4

[0106] Toothpaste compositions were prepared having ingredients as shown in Table 4. Comparative composition 4Z was a conventionally prepared sorbitol-based toothpaste containing silica abrasives, a PVME/MA (GANTREZ®) anticalculus agent, sodium fluoride and other conventional ingredients. Triclosan was present at 0.3%. Composition 4A of the invention was substantially identical except for addition, at the final stage of mixing, of vitamin E acetate, vitamin E and DL-panthenol as indicated in Table 4.

Table 4: Composition of toothpaste (percent by weight)

Ingredient	Composition No.	
	4Z	4A
toothpaste base ⁴	99.70	99.55
triclosan	0.30	0.30
vitamin E acetate		0.10
vitamin E		0.30
DL-panthenol		0.05

⁴ toothpaste base included the following ingredients: sorbitol, water, silica powder, propylene glycol, GANTREZ®, sodium lauryl sulfate, sodium hydroxide, *ι*-carrageenan, titanium dioxide, sodium saccharin, sodium fluoride.

CLAIMS

We claim:

1. An oral care composition comprising an antibacterial halogenated diphenylether compound and an antioxidant component, wherein the antioxidant component comprises one or more of a vitamin or vitamin derivative; wherein at least one of the one or more vitamins or vitamin derivatives is ascorbic acid, its salt or ester, or 2-methyl-6-chromanol.
2. The composition of claim 1 wherein the halogenated diphenylether compound is triclosan.
3. The composition of claim 1 wherein the halogenated diphenylether compound is present in an amount of about 0.01% to about 10% by weight of the composition.
4. The composition of claim 1 in a form of a toothpaste or gel dentifrice.
5. The composition of claim 5 wherein the at least one halogenated diphenylether compound is present in a total amount of about 0.05% to about 5% by weight.
6. The composition of claim 1 wherein the antioxidant component comprises ascorbic acid and/or an orally acceptable salt or ester thereof.
7. The composition of claim 1 wherein the antioxidant component comprises at least one 2-methyl-6-chromanol compound.
8. The composition of claim 8 wherein the at least one 2-methyl-6-chromanol compound is selected from the group consisting of 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carboxylic acid and orally acceptable salts thereof, vitamin E and orally acceptable vitamin E esters.
9. The composition of claim 1 wherein the antioxidant component comprises ascorbic acid and/or an orally acceptable salt or ester thereof, and at least one 2-methyl-6-chromanol compound.

21

10. The composition of claim 10 wherein the at least one 2-methyl-6-chroman-2-ol compound is selected from the group consisting of 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carboxylic acid and orally acceptable salts thereof, vitamin E and orally acceptable vitamin E esters.
11. The composition of claim 1 wherein the antioxidant component further comprises at least one vitamin or vitamin derivative selected from the group consisting of sources of B vitamins, carotenoids, bioflavonoids, quinone-type enzyme cofactors, sources of α -lipoic acid, and mixtures thereof.
12. The composition of claim 1 wherein the at least one halogenated diphenylether compound and the vitamin or vitamin derivative(s) are present in a total weight ratio of about 10:1 to about 1:100.
13. The composition of claim 1 wherein the at least one halogenated diphenylether compound and the vitamin or vitamin derivative(s) are present in a total weight ratio of about 1:1 to about 1:10.
14. An oral care composition comprising at least one antibacterial phenolic compound in an antibacterially effective amount, and a vitamin or vitamin derivative component that comprises vitamin E and vitamin E acetate; wherein the at least one phenolic compound and the vitamin or vitamin derivative component are present in a total weight ratio of about 10:1 to about 1:100.
15. The composition of claim 15 in a form of a liquid solution suitable for irrigating, rinsing or spraying; a powder, toothpaste or gel dentifrice; a periodontal gel; a liquid suitable for painting a dental surface; a chewing gum; a dissolvable, partially dissolvable or non-dissolvable film or strip; a wafer; a wipe or towelette; an implant; or a dental floss.
16. The composition of claim 15 that is edible or chewable by a small domestic animal.

17. The composition of claim 15, wherein the at least one phenolic compound is selected from the group consisting of 4-allylcatechol, benzylparaben, 2-benzylphenol, bromochlorophene, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene, butylparaben, capsaicin, carvacrol, creosol, ethylparaben, eugenol, guaiacol, hexachlorophene, 4-hexylresorcinol, 8-hydroxyquinoline and salts thereof, menthyl salicylate, methylparaben, methyl salicylate, phenol, phenyl salicylate, propylparaben, pyrocatechol, salicylanilide, thymol, triclosan, triclosan monophosphate and mixtures thereof.
18. The composition of claim 15, wherein the at least one phenolic compound is a halogenated diphenylether.
19. The composition of claim 15, wherein the at least one phenolic compound is triclosan.
20. The composition of claim 15, wherein the at least one phenolic compound is present in a total amount of about 0.01% to about 10% by weight.
21. The composition of claim 15, in a form of a toothpaste or gel dentifrice.
22. The composition of claim 22 wherein the at least one phenolic compound is present in a total amount of about 0.05% to about 5% by weight.
23. The composition of claim 23 wherein the vitamin E and vitamin E acetate are present in a total amount of about 0.05% to about 5% by weight.
24. The composition of claim 15 wherein the vitamin E is in the form of α -tocopherol, and the vitamin E acetate is in the form of α -tocopheryl acetate.
25. The composition of claim 15 wherein the vitamin E and vitamin E acetate are present in a weight ratio of about 10:1 to about 1:10.
26. The composition of claim 15 wherein the vitamin or vitamin derivative component further comprises at least one source of vitamin C.
27. The composition of claim 15 wherein the vitamin or vitamin derivative component further comprises at least one carotenoid.

28. The composition of claim 15 wherein the vitamin or vitamin derivative component further comprises at least one source of a B vitamin.

29. The composition of claim 15 wherein the vitamin or vitamin derivative component further comprises at least one bioflavonoid.

30. The composition of claim 15 wherein the vitamin or vitamin derivative component further comprises at least one quinone-type enzyme cofactor.

31. The composition of claim 15 wherein the vitamin or vitamin derivative component further comprises at least one source of α -lipoic acid.

32. The composition of claim 15 wherein the vitamin or vitamin derivative component is a multivitamin or vitamin derivative complex comprising vitamin E, vitamin E acetate, and a plurality of vitamin or vitamin derivatives selected from at least two of (a) sources of vitamin C; (b) carotenoids; (c) sources of B vitamins; (d) bioflavonoids; (e) quinone-type enzyme cofactors; (f) sources of α -lipoic acid; and (g) sources of vitamin D.

33. An oral care composition comprising at least one antibacterial halogenated diphenylether compound in an antibacterially effective amount, and a vitamin or vitamin derivative component that comprises (a) one or more antioxidant vitamin or vitamin derivatives selected from the group consisting of ascorbic acid, orally acceptable salts and esters thereof, and 2-methyl-6-chromanol compounds, and (b) at least one source of vitamin B₅; wherein the at least one halogenated diphenylether compound and the vitamin or vitamin derivative component are present in a total weight ratio of about 10:1 to about 1:100.

34. A method of oral care comprising applying to an oral surface of a subject a composition that comprises at least one antibacterial halogenated diphenylether compound and an antioxidant component; wherein (a) the at least one halogenated diphenylether compound is present in an antibacterially effective total amount; (b) the antioxidant component comprises one to a plurality of vitamin or vitamin derivatives in a total vitamin or vitamin derivative amount effective to enhance the anti-inflammatory activity of the composition; and (c) at least one vitamin or vitamin derivative in the antioxidant component is ascorbic acid or an orally acceptable salt or ester thereof, or a 2-methyl-6-chromanol

compound.

35. A method of inhibiting inflammation in an oral tissue of a subject, the method comprising applying to an oral surface proximal to the tissue a composition that comprises at least one antibacterial halogenated diphenylether compound and an antioxidant component; wherein (a) the at least one halogenated diphenylether compound is present in an antibacterially effective total amount; (b) the antioxidant component comprises one to a plurality of vitamin or vitamin derivatives in a total vitamin or vitamin derivative amount effective to enhance the anti-inflammatory activity of the composition; and (c) at least one vitamin or vitamin derivative in the antioxidant component is ascorbic acid or an orally acceptable salt or ester thereof, or a 2-methyl-6-chromanol compound.

36. A method of promoting oral health in a subject, the method comprising applying to an oral surface of the subject a composition that comprises at least one antibacterial phenolic compound in an antibacterially effective amount, and a vitamin or vitamin derivative component that comprises vitamin E and vitamin E acetate; wherein the at least one phenolic compound and the vitamin or vitamin derivative component are present in a total weight ratio of about 10:1 to about 1:100.

37. A method of promoting oral health in a subject, the method comprising applying to an oral surface of the subject a composition that comprises at least one antibacterial halogenated diphenylether compound in an antibacterially effective amount, and a vitamin or vitamin derivative component that comprises (a) one or more antioxidant vitamin or vitamin derivatives selected from the group consisting of ascorbic acid, orally acceptable salts and esters thereof, and 2-methyl-6-chromanol compounds, and (b) at least one source of vitamin B₅; wherein the at least one halogenated diphenylether compound and the vitamin or vitamin derivative component are present in a total weight ratio of about 10:1 to about 1:100.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
8 de junio de 2006 (08.06.2006)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/060145 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:

A61Q 11/00 (2006.01) A61K 31/085 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01) A61K 31/375 (2006.01)
A61K 8/67 (2006.01) A61K 31/555 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01) A61K 31/353 (2006.01)

(74) Agente: BULLOCK, Kristyne, A.; Colgate-Palmolive Company, 909 River Road, Piscataway, New Jersey 08855 (US).

(81) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible):
AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/US2005/041076

(22) Fecha de Presentación Internacional:
10 de noviembre de 2005 (10.11.2005)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
60/632,480 2 de diciembre de 2004 (02.12.2004) US
11/238,522 29 de septiembre de 2005 (29.09.2005) US

(84) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con excepción de US): COLGATE-PALMOLIVE COMPANY [US/US]; 300 Park Avenue, New York 10022 (US).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- en lo que respecta al derecho del solicitante de solicitar y de que se le otorgue una patente, (Regla 4.17(ii))
- en lo que respecta al derecho del solicitante de reivindicar la prioridad de la primera solicitud (Regla 4.17(iii))

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente):
SCHERL, Dale, S. [US/US]; 4204 Crofton Court, Lawrence, Kansas 66049 (US). PANALIGAN, Kimberlee [CN/US]; 23 Frederick Place, Parlin, New Jersey 08859 (US). FRUGE, Linh [US/US]; 230 Bywater Court, Hillsborough, New Jersey 08844 (US). TRIVEDI, Harsh, M. [US/US]; 134 Grantham Drive, Somerset, New Jersey 08873 (US). XU, Tao [US/US]; 141 Jernee Drive, East Brunswick, New Jersey 08816 (US).

Publicado:

- con informe internacional de búsqueda y a volverse a publicar al recibo de dicho informe

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín Oficial PCT.

(54) Título: COMPOSICIÓN DE HIGIENE BUCAL QUE CONTIENE UN COMPUESTO FENÓLICO Y VITAMINAS ANTIOXIDANTES Y DERIVADOS DE VITAMINAS

(57) Extracto: Una composición de higiene bucal contiene un compuesto fenólico antibacteriano y una vitamina o derivado de vitamina que comprende una pluralidad de vitaminas o derivados de vitamina. En una incorporación el componente vitamina o derivado de vitamina contiene vitamina E y acetato de vitamina E y, de manera opcional, una o más vitaminas o derivados de vitamina. En otra incorporación el componente vitamina o derivado de vitamina contiene una vitamina antioxidante o derivado de vitamina y una fuente de vitamina B₅. Un método de higiene bucal comprende aplicar una composición, como se describe anteriormente, a una superficie bucal de un sujeto.

WO 2006/060145 A2

COMPOSICIÓN DE HIGIENE BUCAL QUE CONTIENE UN COMPUESTO FENÓLICO Y VITAMINAS ANTIOXIDANTES Y DERIVADOS DE VITAMINAS

REFERENCIA CRUZADA A UNA SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica el beneficio de la anterior Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos Serie No. 60/632,480, presentada el 2 de diciembre de 2004, cuyo contenido se incorpora aquí por referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0001] Muchos compuestos fenólicos poseen propiedades antibacterianas y anti-inflamatorias, y son conocidos por su utilidad como agentes antibacterianos y/o anti-inflamatorios en composiciones de higiene bucal, tales como enjuagues bucales y dentífricos. Ejemplos de tales compuestos fenólicos incluyen carvacrol, eugenol (metoxifenol), 4-hexilresorcinol (4-hexil-1,3-dihidroxibenceno), bromoclorofeno (2,2'-metilen bis(4-cloro-6-bromofenol)), timol (2-isopropil-5-metilfenol) y triclosán (5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)fenol).

[0002] Adicionalmente, se han propuesto antioxidantes como ingredientes de composiciones de higiene bucal, por ejemplo como agentes estabilizantes que operan protegiendo ingredientes fácilmente oxidables de degradación oxidativa, y/o como agentes para mejorar la salud bucal y/o de todo el cuerpo. Los compuestos divulgados como componentes de composiciones de higiene bucal y descritos como antioxidantes han incluido ácido ascórbico (vitamina C), β -caroteno, ácido fólico, ácido α -lipoico (ácido tióctico), licopeno, luteína (xantofila), niacina (nicotinamida y/o ácido nicotínico), retinol (vitamina A), riboflavina (vitamina B₂), rutina, α -tocoferol o vitamina E, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico y ubiquinona (coenzima Q₁₀). Se informa que tales antioxidantes no tienen algún efecto sobre las propiedades anti-inflamatorias de dentífricos que contienen compuestos fenólicos.

70

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

[0003] Se provee ahora una composición de higiene bucal que contiene por lo menos un compuesto difeniléter halogenado antibacteriano y un componente antioxidante; en donde (a) el por lo menos un compuesto difeniléter halogenado está presente en una cantidad total antibacterialmente efectiva; (b) el componente antioxidante comprende una de una pluralidad de vitaminas o derivados de vitamina, en una cantidad total de vitamina o derivado de vitamina efectiva para mejorar la actividad anti-inflamatoria de la composición; y (c) por lo menos una vitamina o derivado de vitamina en el componente antioxidante es ácido ascórbico o su sal bucalmente aceptable o éster, o un compuesto 2-metil-6-cromanol.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0004] Un "compuesto fenólico antibacteriano" en esta solicitud es un compuesto que tiene una fracción fenol como parte de su estructura molecular, y que exhibe actividad antibacteriana cuando está presente en una composición de higiene bucal en una cantidad bucalmente aceptable.

[0005] Una "vitamina o derivado de vitamina" en esta solicitud es un compuesto que es una vitamina y/o posee una actividad similar a una vitamina, incluidas vitaminas naturales y sintéticas, así como análogos de vitamina, derivados, precursores, ésteres, sales, isómeros, racematos, enantiómeros, tautómeros y similares. Una "fuente" de una vitamina en esta solicitud puede ser la vitamina misma, una vitamina o derivado de vitamina que, luego de la administración a una superficie bucal genera o libera la vitamina en la superficie bucal y/o en un tejido subyacente, o que en algún otro modo exhibe actividad vitamínica, característica de la vitamina. Un "complejo multivitaminico o de derivados de vitamina" en esta solicitud significa una pluralidad de vitaminas o derivados de vitamina.

31

[0006] Salvo donde el contexto exija lo contrario, el término "vitamina E" se usa genéricamente en esta solicitud para comprender cualquier compuesto tocoferol o tocotrieno, incluido cualquier enantiómero o racemato del mismo, y cualquier mezcla de tales compuestos, que posea actividad de vitamina E.

[0007] Cuando en esta solicitud se menciona una cantidad "total" en una composición de "por lo menos un" componente que es miembro de una clase especificada (*por ejemplo*, la clase de compuestos fenólicos antibacterianos o la clase de vitaminas antioxidantes o derivados de vitamina), se entenderá que la cantidad referida es el total de las cantidades individuales de todos los miembros de la clase presentes en la composición. Las concentraciones de ingredientes en esta solicitud se expresan en peso, salvo lo que pueda indicarse en contrario.

[0008] Un paso de "aplicar" una composición a una superficie bucal en esta solicitud abarca cualquier procedimiento que resulte en que la composición contacte la superficie, incluidos irrigar, enjuagar, rociar, limpiar, frotar, cepillar, esparcir, limpiar con seda dental, poner una película o tira sobre la superficie, implantar y masticar.

[0009] El término "inhibir" en esta solicitud, con respecto a una afección, tal como inflamación en un tejido bucal, comprende prevención, supresión, reducción en la magnitud o gravedad, o alivio de la afección.

[0010] Una composición de higiene bucal de la presente invención puede tomar cualquier forma física apropiada para aplicación a una superficie bucal. En varias incorporaciones ilustrativas, la composición puede ser una solución líquida apropiada para irrigar, enjuagar o rociar; un dentífrico tal como un polvo, crema dental o gel dental; un gel periodontal; un líquido apropiado para esparcir sobre una superficie dental (*por ejemplo*, un blanqueador líquido); una goma de mascar; una película o tira soluble, parcialmente soluble o no soluble (*por ejemplo*, una tira blanqueadora); una oblea ("*a wafer*"); un pañito limpiador o toallita; un implante; una seda dental; *etc.* La composición puede contener ingredientes activos y/o excipientes, adicionales a los ya enumerados.

[0011] En ciertas incorporaciones, la composición se adapta para aplicación a una superficie bucal de un pequeño animal doméstico, por ejemplo un gato o un perro. Tal composición es típicamente comestible o masticable por el animal, y puede tomar la forma, por ejemplo, de un alimento para gatos o perros, golosina o juguete.

[0012] La presente invención se deriva en parte del descubrimiento de que, luego de la adición de una vitamina antioxidante o derivado de vitamina a un compuesto fenólico antibacteriano, que posee actividad anti-inflamatoria, en particular un compuesto difeniléter halogenado que posee tal actividad, puede mejorarse la actividad anti-inflamatoria. Por ejemplo, se ha descubierto que la adición de vitaminas antioxidantes o derivados de vitamina al compuesto fenólico antibacteriano triclosán reduce a un grado sorprendente la IC_{50} del triclosán en un análisis de cultivo celular de producción de PGE2 estimulada por IL- 1β , un modelo de inflamación. En este análisis, se descubrió que ácido ascórbico, acetato de vitamina E y TROLOX® (un análogo sintético de α -tocoferol) son especialmente efectivos en mejorar la actividad anti-inflamatoria del triclosán. El palmitato de ascorbilo y la vitamina E exhibieron una mejora menos dramática; sin ceñirse a una teoría en particular, se cree que limitaciones de solubilidad pueden haber reducido su eficacia en este análisis.

[0013] En consecuencia, en una incorporación de la invención, se provee una composición de higiene bucal que comprende por lo menos un compuesto difeniléter halogenado antibacteriano y un componente antioxidante. En una composición de esta incorporación el por lo menos un compuesto difeniléter halogenado está presente en una cantidad total antibacterialmente efectiva, y el componente antioxidante comprende una de una pluralidad de vitaminas o derivados de vitamina en una cantidad total de vitamina, o derivado de vitamina, efectiva para mejorar la actividad anti-inflamatoria de la composición. Basándose en el descubrimiento ilustrado anteriormente, por lo menos una vitamina o derivado de vitamina en el componente antioxidante debe ser ácido ascórbico o su sal bucalmente

aceptable o éster, o un compuesto 2-metil-6-cromanol (por ejemplo vitamina E, acetato de vitamina E o TROLOX®).

[0014] El por lo menos un difeniléter halogenado antibacteriano puede ser, por ejemplo, triclosán, triclosán monofosfato o 2,2'-dihidroxi-5,5'-dibromodifeniléter.

[0015] De acuerdo con la presente incorporación, el por lo menos un compuesto difeniléter halogenado, *por ejemplo*, triclosán, está típicamente presente en la composición en una cantidad total de alrededor de 0.01% a alrededor de 10% en peso. La concentración depende en parte de la forma de la composición; por ejemplo, en un enjuague bucal o lavado bucal, puede ser útil una concentración relativamente baja, por ejemplo alrededor de 0.01% a alrededor de 0.5%, mientras que en una crema dental o gel dentífrico se consideraría generalmente satisfactoria una concentración algo más elevada, por ejemplo alrededor de 0.05% a alrededor de 5%. Ilustrativamente, la concentración total del por lo menos un compuesto difeniléter halogenado en una crema dental o gel dentífrico puede ser alrededor de 0.1% a alrededor de 2%, por ejemplo alrededor de 0.2% a alrededor de 1% o alrededor de 0.25% a alrededor de 0.5%.

[0016] Las vitaminas y derivados de vitamina útiles en esta solicitud pueden seleccionarse ilustrativamente de las siguientes clases: (a) fuentes de vitamina C, incluido ácido ascórbico; (b) compuestos 2-metil-6-cromanol, incluidos TROLOX®, tocol (2-metil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), α -tocoferol ((+)-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), β -tocoferol ((+)-2,5,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), γ -tocoferol ((+)-2,7,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), δ -tocoferol ((+)-8-metil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), otocotrienol (2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetil-3,7,11-tridecatrienil)-6-cromanol), β -tocotrienol (2,5,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetil-3,7,11-tridecatrienil)-6-cromanol) y vitamina E (una cualquiera o mezcla de cualesquiera dos o más tocoferoles y/o tocotrienoles); (c) carotenoides, incluido retinol (vitamina A), retinal, ácido retinoico, α -caroteno, β -caroteno, γ -caroteno, δ -caroteno, luteína, licopeno, licofila, licoxantina,

rodoxantina, astaxantina y criptoxantina; (d) fuentes de vitaminas B, incluidas tiamina (vitamina B₁), riboflavina (vitamina B₂), nicotinamida y ácido nicotínico (ambos referidos como niacina), ácido pantoténico (vitamina B₅), pantotenol, piridoxina (vitamina B₆), piridoxal, piridoxamina, ácido fólico, ácido dihidrofólico, vitamina B₁₂ y biotina; (e) bioflavonoides, incluidos rutina, hesperetina, hesperidina, eriodictiol, quercetina, quercetagetina y quercetagirina; (f) cofactores de enzima tipo quinona, incluidas ubiquinona (coenzima Q₁₀) y pirroloquinolina quinona (PQQ); (g) fuentes de ácido α -lipoico; (h) fuentes de vitamina D, incluidos calciferol y colecalciferol; y (i) sales bucalmente aceptables, ésteres (incluidos ésteres de fosfato, acetato y de cadena larga, *por ejemplo*, linoleato y palmitato), isómeros, enantiómeros, racematos y tautómeros de los anteriores.

[0017] Vitaminas y derivados de vitamina útiles en esta solicitud pueden ser de origen natural o sintético y pueden utilizarse en forma refinada o en forma cruda, por ejemplo como preparaciones herbales.

[0018] De acuerdo con un aspecto de la presente incorporación, el componente antioxidante comprende ácido ascórbico y/o su sal bucalmente aceptable o éster. Sales ilustrativas incluyen las sales de sodio, calcio y zinc de ácido ascórbico. Un éster ilustrativo es palmitato de ascorbilo. De acuerdo con otro aspecto de la presente incorporación, el componente antioxidante comprende un compuesto 2-metil-6-cromanol. Ilustrativamente, el compuesto 2-metil-6-cromanol puede ser TROLOX® o su sal bucalmente aceptable, o vitamina E o su éster bucalmente aceptable, por ejemplo acetato de vitamina E.

[0019] De acuerdo con todavía otro aspecto de la presente incorporación, el componente antioxidante comprende (a) ácido ascórbico y/o su sal bucalmente aceptable o éster, y (b) un compuesto 2-metil-6-cromanol, por ejemplo como se ilustra anteriormente.

[0020] Opcionalmente, el componente antioxidante comprende además una o más vitaminas o derivados de vitamina distintos de una fuente de vitamina C o un compuesto 2-metil-6-cromanol. Tal vitamina o

derivado de vitamina puede ser, por ejemplo, una fuente de una vitamina B tal como tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B₅, vitamina B₆ o ácido fólico, un carotenoide tal como β -caroteno, luteína o licopeno, un bioflavonoide, un cofactor de enzima tipo quinona o una fuente de ácido α -lipoico.

[0021] El componente antioxidante en una composición de la presente incorporación se incluye generalmente en una cantidad que proporcione una relación de peso de compuesto(s) difeniléter halogenado(s) antibacteriano(s) total(es) a vitamina o derivado(s) de vitamina total(es) de alrededor de 10:1 a alrededor de 1:100, por ejemplo alrededor de 5:1 a alrededor de 1:50, o alrededor de 2:1 a alrededor de 1:20, o alrededor de 1:1 a alrededor de 1:10.

[0022] La mejora de la actividad anti-inflamatoria no es la única ventaja que puede obtenerse proveyendo una composición de higiene bucal con uno o más compuestos fenólicos antibacterianos y una o más vitaminas antioxidantes o derivados de vitamina. Por ejemplo, la aplicación concurrente de un agente antibacteriano y un antioxidante a una superficie bucal puede aportar beneficios complementarios en la salud bucal, especialmente en el área periodontal. Más aún, la actividad de la vitamina o tipo vitamina del componente vitamina o derivado de vitamina puede ofrecer beneficios sistémicos y de salud bucal por encima y más allá de su efecto antioxidante. En el caso de la vitamina E, se ha descubierto que es deseable incluir una forma esterificada y no esterificada de la vitamina. Sin ceñirse a una teoría en particular, se cree que tener las dos formas esterificada y no esterificada mejora la administración y, en consecuencia, la eficacia de la vitamina como un antioxidante. Por ejemplo, la vitamina E puede producir un efecto de acción inmediata ("*a short-burst effect*"), mientras que el acetato de vitamina E proporciona un beneficio a más largo plazo.

[0023] Por consiguiente, en otra incorporación de la invención, se provee una composición de higiene bucal que comprende por lo menos un compuesto fenólico antibacteriano, en una cantidad antibacterialmente

efectiva, y un componente vitamina o derivado de vitamina que contiene vitamina E y acetato de vitamina E. En una composición de esta incorporación, el por lo menos un compuesto fenólico y el componente vitamina o derivado de vitamina están presentes en una relación de peso total de alrededor de 10:1 a alrededor de 1:100.

[0024] Los compuestos fenólicos útiles en esta solicitud incluyen ilustrativamente, sujetos a la determinación de la aceptabilidad bucal, aquellos identificados por poseer actividad anti-inflamatoria por Dewhirst (1980), prostaglandinas 20(2), 209-222, pero no se limitan a ellos. Ejemplos de compuestos fenólicos antibacterianos incluyen 4-alilcatecol, ésteres de ácido *p*-hidroxibenzoico, incluidos bencilparabeno, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno y propilparabeno, 2-bencilfenol, hidroxianisol, hidroxitolueno butilado, capsaicina, carvacrol, creosol, eugenol, guayacol, bisfenólicos halogenados incluidos hexaclorofeno y bromoclorofeno, 4-hexilresorcinol, 8-hidroxiquinolina y sus sales, ésteres de ácido salicílico incluidos salicilato de mentilo, salicilato de metilo y salicilato de fenilo, fenol, pirocatecol, salicilanilida, timol, triclosán y triclosán monofosfato.

[0025] En un aspecto, el por lo menos un compuesto fenólico antibacteriano es un difeniléter halogenado, por ejemplo triclosán, triclosán monofosfato o 2,2'-dihidroxi-5,5'-dibromodifeniléter.

[0026] El por lo menos un compuesto fenólico está presente en una cantidad total de alrededor de 0.01% a alrededor de 10% en peso. Ilustrativamente la concentración total del por lo menos un compuesto fenólico en una crema dental o gel dentífrico de la presente incorporación puede ser alrededor de 0.05% a alrededor de 5%, por ejemplo alrededor de 0.1% a alrededor de 2%, alrededor de 0.2% a alrededor de 1% o alrededor de 0.25% a alrededor de 0.5%.

[0027] El componente vitamina o derivado de vitamina comprende vitamina E, por ejemplo en la forma de α -tocoferol, y acetato de vitamina E, por ejemplo en la forma de α -tocoferil acetato. Las fracciones de vitamina E y acetato de vitamina E pueden estar en cualquier relación de

7A
peso apropiada, por ejemplo alrededor de 20:1 a alrededor de 1:10, o alrededor de 15:1 a alrededor de 1:5, o alrededor de 5:1 a alrededor de 1:1. Ilustrativamente la concentración total de vitamina E y acetato de vitamina E en una crema dental o gel dentífrico puede ser alrededor de 0.05% a alrededor de 5%, por ejemplo alrededor de 0.1% a alrededor de 2.5% o alrededor de 0.2% a alrededor de 1%.

[0028] De acuerdo con un aspecto de la presente incorporación, el componente vitamina o derivado de vitamina puede contener además una o más vitaminas o derivados de vitamina distintos de vitamina E y acetato de vitamina E. Como un ejemplo la composición comprende además opcionalmente por lo menos una fuente de vitamina C, tal como ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, ascorbato de zinc o palmitato de ascorbilo. Como otro ejemplo, la composición comprende además opcionalmente por lo menos un carotenoide tal como retinol, ácido retinoico o su sal bucalmente aceptable, palmitato de vitamina A, β -caroteno, luteína o licopeno. Como un ejemplo adicional, la composición comprende además opcionalmente por lo menos una fuente de una vitamina B tal como tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B₅, vitamina B₆ o ácido fólico. Como otro ejemplo adicional, la composición comprende además opcionalmente por lo menos un bioflavonoide tal como rutina o su derivado, por ejemplo éster de ácido sulfúrico de rutina ("*rutin sulfuric acid ester*"), sal de sodio. Como otro ejemplo aún, la composición comprende además, de manera opcional, por lo menos un cofactor de enzima tipo quinona, tal como ubiquinona o PQQ. Como otro ejemplo más, la composición comprende además por lo menos una fuente de ácido α -lipoico.

[0029] De acuerdo con otro aspecto de la presente incorporación, el componente vitamina o derivado de vitamina puede ser un complejo multivitamínico o derivado de vitamina que comprende, además de la vitamina E y acetato de vitamina E, una pluralidad de vitaminas o derivados de vitamina seleccionados de por lo menos dos de las siguientes clases: (a) fuentes de vitamina C; (b) carotenoides; (c) fuentes de vitaminas

B; (d) bioflavonoides; (e) cofactores de enzima tipo quinona; (f) fuentes de ácido α -lipoico; y (g) fuentes de vitamina D.

[0030] Ilustrativamente y sin limitación, los siguientes ejemplos de un complejo multivitamínico o derivado de vitamina, en donde cualquier vitamina enumerada en forma de ácido puede estar de manera opcional en todo o en parte en la forma de una sal o éster bucalmente aceptable, pueden ser útiles de acuerdo con la presente incorporación:

1. vitamina E + acetato de vitamina E;
2. vitamina E + acetato de vitamina E + ácido ascórbico;
3. vitamina E + acetato de vitamina E + palmitato de ascorbilo;
4. vitamina E + acetato de vitamina E + β -caroteno;
5. vitamina E + acetato de vitamina E + licopeno;
6. vitamina E + acetato de vitamina E + ácido ascórbico + β -caroteno;
7. vitamina E + acetato de vitamina E + ácido ascórbico + β -caroteno + licopeno;
8. vitamina E + acetato de vitamina E + ácido pantoténico;
9. vitamina E + acetato de vitamina E + ácido ascórbico + ácido pantoténico;
10. vitamina E + acetato de vitamina E + vitamina B₆;
11. vitamina E + acetato de vitamina E + ácido ascórbico + vitamina B₆;
12. vitamina E + acetato de vitamina E + ácido ascórbico + ácido pantoténico + vitamina B₆;
13. vitamina E + acetato de vitamina E + ácido ascórbico + β -caroteno + licopeno + ácido pantoténico + vitamina B₆ + ácido fólico;
14. vitamina E + acetato de vitamina E + rutina;
15. vitamina E + acetato de vitamina E + ubiquinona;
16. vitamina E + acetato de vitamina E + ácido α -lipoico;
17. vitamina E + acetato de vitamina E + calciferol;

18. vitamina E + acetato de vitamina E + ácido ascórbico + β -caroteno + licopeno + ácido pantoténico + vitamina B₆ + ácido fólico + rutina + ubiquinona + ácido α -lipoico.

[0031] El componente vitamina o derivado de vitamina en una composición de la presente incorporación se incluye ilustrativamente en una cantidad que proporciona una relación de peso de compuesto fenólico antibacteriano total a componente de vitamina o derivado de vitamina total de alrededor de 5:1 a alrededor de 1:50, por ejemplo alrededor de 2:1 a alrededor de 1:20, o alrededor de 1:1 a alrededor de 1:10.

[0032] En todavía otra incorporación de la invención, se provee una composición de higiene bucal que comprende por lo menos un compuesto difeniléter halogenado antibacteriano, en una cantidad antibacterialmente efectiva, y un componente vitamina o derivado de vitamina que comprende (a) una o más vitaminas antioxidantes o derivados de vitamina seleccionados del grupo conformado por ácido ascórbico, sus sales bucalmente aceptables y ésteres, y compuestos 2-metil-6-cromanol, y (b) por lo menos una fuente de una vitamina B₅. Se entenderá que, en el contexto de esta incorporación, las "una o más vitaminas antioxidantes o derivados de vitamina" son distintas de una fuente de vitamina B₅ y son adicionales a ella. La fuente de vitamina B₅ puede funcionar o no como un antioxidante en la composición. En una composición de esta incorporación, el por lo menos un compuesto difeniléter halogenado y el componente vitamina o derivado de vitamina están presentes en una relación de peso total de alrededor de 10:1 a alrededor de 1:100.

[0033] El por lo menos un compuesto difeniléter halogenado antibacteriano puede seleccionarse apropiadamente de triclosán, triclosán monofosfato y 2,2'-dihidroxi-5,5'-dibromodifeniléter.

[0034] El por lo menos un compuesto difeniléter halogenado está nuevamente presente en una cantidad total de alrededor de 0.01% a alrededor de 10% en peso. Ilustrativamente la concentración total del por lo menos un compuesto difeniléter halogenado en una crema dental o gel

✓

dentífrico puede ser alrededor de 0.05% a alrededor de 5%, por ejemplo alrededor de 0.1% a alrededor de 2%, alrededor de 0.2% a alrededor de 1% o alrededor de 0.25% a alrededor de 0.5%.

[0035] En un aspecto de la presente incorporación, el componente vitamina o derivado de vitamina comprende una fuente natural o sintética de vitamina E, por ejemplo α -tocoferol o acetato de vitamina E, *por ejemplo*, como α -tocoferil acetato. Opcionalmente están presentes los dos, la vitamina E y el acetato de vitamina E, por ejemplo en una relación de peso de alrededor de 20:1 a alrededor de 1:10, o alrededor de 15:1 a alrededor de 1:5, o alrededor de 5:1 a alrededor de 1:1. Ilustrativamente la concentración total de vitaminas antioxidantes o derivados de vitamina distintos de fuentes de vitamina B₅, por ejemplo fuentes de vitamina E, en una crema dental o gel dentífrico pueden ser alrededor de 0.05% a alrededor de 5%, por ejemplo alrededor de 0.1% a alrededor de 2.5% o alrededor de 0.2% a alrededor de 1%.

[0036] El componente vitamina o derivado de vitamina de acuerdo con la presente incorporación comprende por lo menos una fuente natural o sintética de vitamina B₅, por ejemplo ácido pantoténico o su sal bucalmente aceptable o éster, o pantotenol. Ilustrativamente, la por lo menos una fuente de vitamina B₅ puede estar presente en una cantidad total de modo que la relación de peso de fuentes de vitamina B₅ a vitaminas antioxidantes o derivados de vitamina, distintas de fuentes de vitamina B₅ es alrededor de 1:100 a alrededor de 1:1, por ejemplo alrededor de 1:50 a alrededor de 1:5. La concentración total de fuentes de vitamina B₅ en una crema dental o gel dentífrico puede ser ilustrativamente alrededor de 0.005% a alrededor de 1%, por ejemplo alrededor de 0.01% a alrededor de 0.5% o alrededor de 0.02% a alrededor de 0.2%.

[0037] De acuerdo con otro aspecto de la presente incorporación, el componente vitamina o derivado de vitamina puede ser un complejo multivitamínico o derivado de vitamina que comprende una fuente de vitamina B₅ (*por ejemplo*, ácido pantoténico o su sal bucalmente aceptable o éster) y una pluralidad de vitaminas o derivados de vitamina,

41

seleccionados de por lo menos dos de las siguientes clases: (a) fuentes de vitamina E; (b) fuentes de vitamina C; (c) carotenoides; (d) fuentes de vitaminas B distintas de vitamina B₅; (e) bioflavonoides; (f) cofactores de enzima tipo quinona; (g) fuentes de ácido α -lipoico; y (h) fuentes de vitamina D; en donde por lo menos una de la pluralidad de vitaminas o derivados de vitamina es un antioxidante.

[0038] Ilustrativamente y sin limitación, los siguientes ejemplos de un complejo de multivitamina o derivado de vitamina, en donde cualquier vitamina enumerada en forma de ácido puede estar opcionalmente, en todo o en parte, en la forma de de una sal o éster bucalmente aceptable, pueden ser útiles de acuerdo con la presente incorporación:

1. vitamina E + ácido pantoténico;
2. vitamina E + ácido ascórbico + ácido pantoténico;
3. ácido ascórbico + ácido pantoténico;
4. vitamina E + ácido pantoténico + β -caroteno;
5. vitamina E + ácido pantoténico + licopeno;
6. vitamina E + ácido ascórbico + ácido pantoténico + β -caroteno;
7. vitamina E + ácido ascórbico + ácido pantoténico + β -caroteno + licopeno;
8. vitamina E + ácido pantoténico + vitamina B₆;
9. ácido ascórbico + ácido pantoténico + vitamina B₆;
10. vitamina E + ácido ascórbico + ácido pantoténico + vitamina B₆;
11. vitamina E + ácido ascórbico + ácido pantoténico + β -caroteno + licopeno + vitamina B₆ + ácido fólico;
12. vitamina E + ácido pantoténico + rutina;
13. vitamina E + ácido pantoténico + ubiquinona;
14. vitamina E + ácido pantoténico + ácido α -lipoico;
15. vitamina E + ácido pantoténico + calciferol;



16. vitamina E + ácido ascórbico + ácido pantoténico + β -caroteno + licopeno + vitamina B₆ + ácido fólico + rutina + ubiquinona + ácido α -lipoico.

[0039] Pantotenol (también conocido como pantenol, por ejemplo DL-pantenol) puede sustituirse, de manera opcional, en todo o en parte por ácido pantoténico o su sal o éster en cualquiera de los anteriores complejos multivitaminicos ilustrativos o derivado de vitamina.

[0040] Ilustrativamente, el componente vitamina o derivado de vitamina en una composición de la presente incorporación se incluye en una cantidad que proporciona una relación de peso de compuesto difeniléter halogenado antibacteriano total a componente de vitamina o derivado de vitamina total de alrededor de 5:1 a alrededor de 1:50, por ejemplo alrededor de 2:1 a alrededor de 1:20, o alrededor de 1:1 a alrededor de 1:10.

[0041] Ilustrativamente, la composición de cualquiera de las incorporaciones ya descritas es un enjuague bucal o lavado bucal, un atomizador bucal, un dentífrico, una tira bucal, un blanqueador líquido o una goma de mascar. Los lavados bucales incluyen líquidos adaptados para irrigación por medio de dispositivos tales como chorros de agua a alta presión. Los dentífricos incluyen sin limitación cremas dentales, geles y polvos. Un "blanqueador líquido" en esta solicitud abarca composiciones semilíquidas tales como geles, así como líquidos fluyentes, siempre que la composición esté en capacidad de aplicarse a una superficie dental esparciéndola con un cepillo u otro dispositivo apropiado. "Esparcir" en el presente contexto significa la aplicación de una fina capa de la composición a la superficie dental. En una incorporación la composición es una crema dental o gel dentífrico.

[0042] Una composición de la invención puede comprender, además del por lo menos un compuesto fenólico (por ejemplo difeniléter halogenado) antibacteriano y una vitamina o derivado de vitamina o componente antioxidante, como ya se definió, uno o más agentes activos ("activos").

[0043] Entre los activos útiles se encuentran aquellos que tienen que ver, sin limitación, con la apariencia y cambios estructurales a los dientes, tratamiento y prevención de placa, cálculo, caries dental, caries, abscesos, encías inflamadas y/o sangrantes, gingivitis, enfermedades infecciosas y/o inflamatorias bucales en general, sensibilidad de los dientes, halitosis y similares. En consecuencia, una composición de la invención puede contener uno o más activos tales como agentes blanqueadores, fuentes de iones de fluoruro, agentes antimicrobianos adicionales al por lo menos un compuesto fenólico (por ejemplo difeniléter halogenado) antibacteriano, agentes anestésicos, agentes anticálculo (control del sarro), fuentes de iones de estaño, fuentes de iones de zinc, sialagogos, agentes refrescantes del aliento, agentes antiplaca, agentes anti-inflamatorios adicionales a cualquier compuesto fenólico anti-inflamatorio presente, agentes periodontales, analgésicos y nutrientes adicionales a la por lo menos una vitamina o derivado de vitamina. Los activos deben seleccionarse con respecto a su compatibilidad entre sí y con otros ingredientes de la composición.

[0044] Activos útiles en esta solicitud están normalmente presentes en la composición en cantidades seleccionadas por ser seguras y efectivas, es decir, una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio deseado, por ejemplo un efecto terapéutico, profiláctico, nutritivo o cosmético, cuando la composición se usa repetidamente, como se describe en esta solicitud, sin efectos secundarios indebidos tales como toxicidad, irritación o reacción alérgica, proporcionados con una relación razonable riesgo/beneficio. Usual, pero no necesariamente, tal cantidad segura y efectiva caerá en rangos aprobados por los organismos apropiados de control. Una cantidad segura y efectiva en un caso específico depende de muchos factores, incluidos el beneficio particular deseado o la dolencia que se está tratando o se busca prevenir, el sujeto particular que utiliza la composición, o al que se la administra, la frecuencia y duración de empleo, etc. Generalmente los activos están presentes en una cantidad total de alrededor de 0.01% a alrededor de 80%, por ejemplo alrededor de 0.05% a

alrededor de 60%, alrededor de 0.1% a alrededor de 50%, o alrededor de 0.5% a alrededor de 40%, en peso de la composición.

[0045] Opcionalmente, uno o más activos, incluidos el agente antibacteriano y/o el componente vitamina o derivado de vitamina, contemplados en esta solicitud, pueden estar presentes en la composición en forma encapsulada. Por ejemplo, microcápsulas que contienen uno o más activos pueden adaptarse para romperse durante el cepillado o masticado para liberar el activo(s) a la superficie bucal. Adicionalmente, la composición de la invención puede incluir cualquiera de los componentes convencionalmente presentes o deseables en un producto de higiene bucal. Por ejemplo, la composición puede contener un agente blanqueador, tal como compuestos peroxi, dióxido de cloro, cloritos e hipocloritos, un complejo polímero-peróxido, un complejo polivinilpirrolidona-peróxido de hidrógeno (PVP-H₂O₂); una fuente de iones de fluoruro (sales de monofluorofosfato y fluorosilicato, agentes antibacterianos. Pueden incluirse agentes activos tales como agentes antibacterianos, comprendidos, por ejemplo, los enumerados en la Patente de los Estados Unidos No. 5,776,435 a Gaffar *et al*, cuyo contenido se incorpora en esta solicitud por referencia. La composición puede incluir además un agente anti-sensibilidad dental, un sialagogo (agente estimulador de la saliva), un agente refrescante del aliento, un agente anti-placa o eliminador de la placa.

[0046] Entre los excipientes útiles para inclusión opcional en una composición de la invención se encuentran diluyentes, abrasivos, sales de bicarbonato, agentes modificadores de pH, tensoactivos, moduladores de espuma, agentes espesantes, modificadores de viscosidad, humectantes, edulcorantes, saborizantes y colorantes. Opcionalmente pueden estar presentes un material excipiente, o uno o más de un material excipiente de las mismas clases o diferentes. El agua es un diluyente preferido y, en algunas composiciones tales como enjuagues bucales y líquidos blanqueadores, puede acompañarse por un disolvente adicional, tal como un alcohol, *por ejemplo*, etanol.

U1

[0047] La composición puede contener abrasivos, agentes modificadores de pH, tensoactivos, moduladores de espuma, agentes espesantes, modificadores de viscosidad, humectantes, edulcorantes, saborizantes, colorantes.

[0048] La invención provee un método de higiene bucal que comprende un paso de aplicar una composición, como se describe en esta solicitud, a una superficie bucal de un sujeto. En una incorporación la composición es una crema dental o gel dentífrico, y el paso de aplicación comprende cepillar la superficie con el dentífrico, por ejemplo una superficie dental y una superficie periodontal adyacente a ella.

[0049] De acuerdo con una incorporación de la invención, se provee todavía un método de inhibir inflamación en un tejido bucal de un sujeto. El método de esta incorporación comprende aplicar a una superficie bucal próxima al tejido una composición de la invención. En otra incorporación, se provee un método de promover la salud bucal en un sujeto. El método de esta incorporación comprende aplicar a una superficie bucal del sujeto una composición de la invención.

[0050] La práctica de un método de la invención puede promover cualquier aspecto o aspectos de la salud bucal. Como ejemplo, tal método puede promover la salud periodontal y/o gingival, por ejemplo reduciendo la infección bacteriana y/o inflamación. Como otro ejemplo, tal método puede proveer un beneficio de refrescar el aliento, por ejemplo mediante actividad antioxidante. Como todavía otro ejemplo, tal método puede promover la conservación de los dientes, por ejemplo reduciendo o previniendo la caries dental e impidiendo la destrucción de la matriz ósea, que mantiene los dientes en su sitio. Como todavía otro ejemplo, tal método puede proveer un beneficio anti-placa. Como todavía otro ejemplo, tal método puede ayudar a los mecanismos de defensa del sujeto contra las neoplasias malignas bucales y estados pre-cancerosos. Como todavía otro ejemplo, tal método puede reducir el daño a los tejidos bucales proveniente de radicales libres, incluidos los que ocurren como resultado del contacto con humo del tabaco o aire contaminado.

[0051] Es bien sabido que la salud bucal mejorada, en particular la salud periodontal y/o gingival asociada con una reducción en la infección bacteriana y/o inflamación, puede llevar a beneficios de salud sistémicos o de todo el organismo. La administración de vitaminas a través de una superficie bucal, como se contempla en esta solicitud, puede mejorar aún más la salud general suplementando las vitaminas ingeridas con el alimento.

[0052] Entre los estados sistémicos que pueden mejorarse como resultado de una mayor salud bucal siguiendo la práctica del método de la invención se encuentran enfermedad cardiovascular, incluidas aterosclerosis, cardiopatía coronaria (CHD) y apoplejía; diabetes; infecciones respiratorias, incluidas neumonía bacteriana; peso bajo por nacimiento prematuro; úlceras gástricas; bacteremia; endocarditis infecciosa; infección por dispositivos protésicos; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); trastornos conductuales y psicosociales; y abscesos cerebrales.

[0100] La práctica de los métodos puede constar de una sola aplicación, como se describe en esta solicitud, o puede comprender tales aplicaciones repetidas. En una incorporación, un método como el descrito en esta solicitud se repite en intervalos regulares, por ejemplo dos veces o una vez al día, dos veces o una vez a la semana, dos veces o una vez al mes, en un programa o régimen conducido en casa y/o en un escenario profesional o clínico.

[0101] El sujeto en cualquiera de los métodos indicados puede ser un mamífero humano o no humano, por ejemplo un perro, gato, caballo o mamífero exótico. En ciertas incorporaciones el sujeto es un animal doméstico pequeño, por ejemplo un gato o un perro, y la composición, en la forma de un alimento, golosina o juguete, se da al animal para que la mastique.

[0102] La invención puede entenderse aún más por referencia los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

[0103] Composiciones de crema dental se prepararon con los ingredientes como se muestra en Tabla 1. La composición comparativa 1Z era una crema dental a base de glicerina/sorbitol, preparada en forma convencional, que contenía abrasivos de sílice, un agente anti-cálculo PVME/MA (GANTREZ®), fluoruro de sodio y otros ingredientes convencionales. Triclosán estaba presente en 0.3%. La composición 1A de la invención era sustancialmente idéntica excepto por la adición, en la fase final de mezclado, de acetato de vitamina E y DL-pantenol, como se indica en la Tabla 1.

Tabla 1: Composición de cremas dentales (porcentaje en peso)

Ingrediente	Composición No.	
	1Z	1A
base de crema dental ¹	99.70	99.55
triclosán	0.30	0.30
acetato de vitamina E		0.10
DL-pantenol		0.05

¹ base de crema dental incluía los siguientes ingredientes: polvo de sílice, glicerina, sorbitol, agua, GANTREZ®, lauril sulfato de sodio, hidróxido de sodio, dióxido de titanio, sabor, CMC sódica, i-carragenina, fluoruro de sodio, sacarina sódica.

Ejemplo 2

[0104] Composiciones de crema dental se prepararon con los ingredientes como se muestra en Tabla 2. La composición comparativa 2Z era una crema dental a base de sorbitol, preparada de manera convencional, que contenía abrasivos de sílice, un agente anti-cálculo PVME/MA (GANTREZ®), fluoruro de sodio y otros ingredientes convencionales.

U1

Triclosán estaba presente en 0.3%. La composición 2A de la invención era sustancialmente idéntica excepto por la adición, en la fase final de mezclado, de acetato de vitamina E y DL-pantenol como se indica en la Tabla 2.

Tabla 2: Composición de cremas dentales (porcentaje en peso)

Ingrediente	Composición No.	
	2Z	2A
base de crema dental ²	99.70	99.55
triclosán	0.30	0.30
acetato de vitamina E		0.10
DL-pantenol		0.05

² base de crema dental incluía los siguientes ingredientes: sorbitol, agua, polvo de sílice, GANTREZ®, lauril sulfato de sodio, hidróxido de sodio, dióxido de titanio, sabor, *i*-carragenina, glicerina, fluoruro de sodio, sacarina sódica.

Ejemplo 3

[0105] Composiciones de crema dental se prepararon con los ingredientes como se muestra en Tabla 3. La composición comparativa 3Z era una crema dental a base de glicerina/sorbitol, preparada de manera convencional, que contenía abrasivos de sílice, un agente anti-cálculo PVME/MA (GANTREZ®), fluoruro de sodio y otros ingredientes convencionales. Triclosán estaba presente en 0.3%. Las composiciones 3A-3F de la invención eran sustancialmente idénticas excepto por la adición, en la fase final de mezclado, de vitaminas como se indica en la Tabla 3.

Tabla 3: Composición de cremas dentales (porcentaje en peso)

Ingrediente	Composición No.						
	3Z	3A	3B	3C	3D	3E	3F
base de crema dental ³	99.70	97.40	98.40	99.15	99.30	98.45	99.10
Triclosán	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
acetato de vitamina E		0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
vitamina E		2.00	1.00	0.30	0.10	1.00	0.30
DL-pantenol		0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
vitamina C		0.05	0.05		0.05		0.05

³ base de crema dental incluía los siguientes ingredientes: agua, polvo de sílice, sorbitol, glicerina, GANTREZ®, lauril sulfato de sodio, hidróxido de sodio, CMC sódica, propilén glicol, dióxido de titanio, sacarina sódica, fluoruro de sodio.

Ejemplo 4

[0106] Composiciones de crema dental se prepararon con los ingredientes como se muestra en la Tabla 4. La composición comparativa 4Z era una crema dental a base de sorbitol, preparada de manera convencional, que contenía abrasivos de sílice, un agente anti-cálculo PVME/MA (GANTREZ®), fluoruro de sodio y otros ingredientes convencionales. Triclosán estaba presente en 0.3%. La composición 4A de la invención era sustancialmente idéntica excepto por la adición, en la fase final de mezclado, de acetato de vitamina E, vitamina E y DL-pantenol como se indica en la Tabla 4.

Tabla 4: Composición de crema dental (porcentaje en peso)

Ingrediente	Composición No.	
	4Z	4A
base de crema dental ⁴	99.70	99.55
Triclosán	0.30	0.30

10

acetato de vitamina E		0.10
vitamina E		0.30
DL-pantenol		0.05

⁴ base de crema dental incluía los siguientes ingredientes: sorbitol, agua, polvo de sílice, propilén glicol, GANTREZ®, lauril sulfato de sodio, hidróxido de sodio, *i*-carragenina, dióxido de titanio, sacarina sódica, fluoruro de sodio.

51

REIVINDICACIONES

Reivindicamos:

1. Una composición de higiene bucal que comprende un compuesto difeniléter halogenado antibacteriano y un componente antioxidante, en donde el componente antioxidante contiene uno o más de una vitamina o derivado de vitamina; en donde por lo menos una o más vitaminas o derivados de vitamina es ácido ascórbico, su sal o éster, o 2-metil-6-cromanol.
2. La composición de la reivindicación 1 en donde el compuesto difeniléter halogenado es triclosán.
3. La composición de la reivindicación 1 en donde el compuesto difeniléter halogenado está presente en una cantidad de alrededor de 0.01% a alrededor de 10% en peso de la composición.
4. La composición de la reivindicación 1 en una forma de una crema dental o gel dentífrico.
5. La composición de la reivindicación 5 en donde el por lo menos un compuesto difeniléter halogenado está presente en una cantidad total de alrededor de 0.05% a alrededor de 5% en peso.
6. La composición de la reivindicación 1 en donde el componente antioxidante contiene ácido ascórbico y/o su sal bucalmente aceptable o éster.
7. La composición de la reivindicación 1 en donde el componente antioxidante contiene por lo menos un compuesto 2-metil-6-cromanol.
8. La composición de la reivindicación 8 en donde el por lo menos un compuesto 2-metil-6-cromanol se selecciona del grupo

conformado por ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico y sus sales bucalmente aceptables, vitamina E y ésteres de vitamina E bucalmente aceptables.

9. La composición de la reivindicación 1 en donde el componente antioxidante comprende ácido ascórbico y/o su sal bucalmente aceptable o éster, y por lo menos un compuesto 2-metil-6-cromanol.

10. La composición de la reivindicación 10 en donde el por lo menos un compuesto 2-metil-6-cromanol se selecciona del grupo conformado por ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico y sus sales bucalmente aceptables, vitamina E y ésteres de vitamina E bucalmente aceptables.

11. La composición de la reivindicación 1 en donde el componente antioxidante comprende además por lo menos una vitamina o derivado de vitamina seleccionado del grupo conformado por fuentes de vitaminas B, carotenoides, bioflavonoides, cofactores de enzima tipo quinona, fuentes de ácido α -lipoico, y sus mezclas.

12. La composición de la reivindicación 1 en donde el por lo menos un compuesto difeniléter halogenado y la vitamina o derivado(s) de vitamina están presentes en una relación de peso total de alrededor de 10:1 a alrededor de 1:100.

13. La composición de la reivindicación 1 en donde el por lo menos un compuesto difeniléter halogenado y la vitamina o derivado(s) de vitamina están presentes en una relación de peso total de alrededor de 1:1 a alrededor de 1:10.

14. Una composición de higiene bucal que contiene por lo menos un compuesto fenólico antibacteriano en una cantidad antibacterialmente

efectiva, y un componente vitamina o derivado de vitamina que comprende vitamina E y acetato de vitamina E; en donde el por lo menos un compuesto fenólico y el componente vitamina o derivado de vitamina están presentes en una relación de peso total de alrededor de 10:1 a alrededor de 1:100.

15. La composición de la reivindicación 15 en una forma de una solución líquida apropiada para irrigar, enjuagar o rociar un polvo, crema dental o gel dentífrico; un gel periodontal; un líquido apropiado para esparcir sobre una superficie dental; una goma de mascar; una película o tira soluble, parcialmente soluble o no soluble; una oblea; un pañito o toallita; un implante; o una seda dental.

16. La composición de la reivindicación 15 que es comestible o masticable por un pequeño animal doméstico.

17. La composición de la reivindicación 15, en donde el por lo menos un compuesto fenólico se selecciona del grupo conformado por 4-alilcatecol, bencilparabeno, 2-bencilfenol, bromoclorofeno, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, butilparabeno, capsaicina, carvacrol, creosol, etilparabeno, eugenol, guayacol, hexaclorofeno, 4-hexilresorcinol, 8-hidroxiquinolina y sus sales, salicilato de mentilo, metilparabeno, salicilato de metilo, fenol, salicilato de fenilo, propilparabeno, pirocatecol, salicilanilida, timol, triclosán, triclosán monofosfato y sus mezclas.

18. La composición de la reivindicación 15, en donde el por lo menos un compuesto fenólico es un difeniléter halogenado.

19. La composición de la reivindicación 15, en donde el por lo menos un compuesto fenólico es triclosán.

20. La composición de la reivindicación 15, en donde el/por lo menos un compuesto fenólico está presente en una cantidad total de alrededor de 0.01% a alrededor de 10% en peso.

21. La composición de la reivindicación 15, en forma de una crema dental o gel dentífrico.

22. La composición de la reivindicación 22 en donde el por lo menos un compuesto fenólico está presente en una cantidad total de alrededor de 0.05% a alrededor de 5% en peso.

23. La composición de la reivindicación 23 en donde la vitamina E y acetato de vitamina E están presentes en una cantidad total de alrededor de 0.05% a alrededor de 5% en peso.

24. La composición de la reivindicación 15 en donde la vitamina E está en la forma de α -tocoferol, y el acetato de vitamina E está en la forma de α -tocoferil acetato.

25. La composición de la reivindicación 15 en donde la vitamina E y el acetato de vitamina E están presentes en una relación de peso de alrededor de 10:1 a alrededor de 1:10.

26. La composición de la reivindicación 15 en donde el componente vitamina o derivado de vitamina comprende además por lo menos una fuente de vitamina C.

27. La composición de la reivindicación 15 en donde el componente vitamina o derivado de vitamina comprende además por lo menos un carotenoide.

28. La composición de la reivindicación 15 en donde el componente vitamina o derivado de vitamina comprende además por lo menos una fuente de una vitamina B.

29. La composición de la reivindicación 15 en donde el componente vitamina o derivado de vitamina comprende además por lo menos un bioflavonoide.

30. La composición de la reivindicación 15 en donde el componente vitamina o derivado de vitamina comprende además por lo menos un cofactor de enzima tipo quinona.

31. La composición de la reivindicación 15 en donde el componente vitamina o derivado de vitamina comprende además por lo menos una fuente de ácido α -lipoico.

32. La composición de la reivindicación 15 en donde el componente vitamina o derivado de vitamina es un complejo multivitamínico o derivado de vitamina que contiene vitamina E, acetato de vitamina E, y una pluralidad de vitaminas o derivados de vitamina seleccionados de por lo menos dos de (a) fuentes de vitamina C; (b) carotenoides; (c) fuentes de vitaminas B; (d) bioflavonoides; (e) cofactores de enzima tipo quinona; (f) fuentes de ácido α -lipoico; y (g) fuentes de vitamina D.

33. Una composición de higiene bucal que contiene por lo menos un compuesto difeniléter halogenado antibacteriano en una cantidad antibacterialmente efectiva, y un componente vitamina o derivado de vitamina que comprende (a) una o más vitaminas antioxidantes o derivados de vitamina seleccionados del grupo conformado por ácido ascórbico, sus sales bucalmente aceptables y ésteres, y compuestos 2-metil-6-cromanol, y (b) por lo menos una fuente de vitamina B₅; en donde el por lo menos un

compuesto difeniléter halogenado y el componente vitamina o derivado de vitamina están presentes en una relación de peso total de alrededor de 10:1 a alrededor de 1:100.

34. Un método de higiene bucal que comprende aplicar a una superficie bucal de un sujeto una composición que contiene por lo menos un compuesto difeniléter halogenado antibacteriano y un componente antioxidante; en donde (a) el por lo menos un compuesto difeniléter halogenado está presente en una cantidad total antibacterialmente efectiva; (b) el componente antioxidante comprende una de una pluralidad de vitaminas o derivados de vitamina en una cantidad total de vitamina o derivado de vitamina efectiva para mejorar la actividad anti-inflamatoria de la composición; y (c) por lo menos una vitamina o derivado de vitamina en el componente antioxidante es ácido ascórbico o su sal bucalmente aceptable o éster, o un compuesto 2-metil-6-cromanol.

35. Un método de inhibir la inflamación en un tejido bucal de un sujeto, método que comprende aplicar a una superficie bucal próxima al tejido una composición que contiene por lo menos un compuesto difeniléter halogenado antibacteriano y un componente antioxidante; en donde (a) el por lo menos un compuesto difeniléter halogenado está presente en una cantidad total antibacterialmente efectiva; (b) el componente antioxidante comprende una de una pluralidad de vitaminas o derivados de vitamina en una cantidad total de vitamina o derivado de vitamina, efectiva para mejorar la actividad anti-inflamatoria de la composición; y (c) por lo menos una vitamina o derivado de vitamina en el componente antioxidante es ácido ascórbico o su sal bucalmente aceptable o éster, o un complejo 2-metil-6-cromanol.

36. Un método de promover la salud bucal en un sujeto, método que comprende aplicar a una superficie bucal del sujeto una composición que contiene por lo menos un compuesto fenólico antibacteriano en una

cantidad antibacterialmente efectiva, y un componente vitamina o derivado de vitamina que comprende vitamina E y acetato de vitamina E; en donde el por lo menos un compuesto fenólico y el componente vitamina o derivado de vitamina están presentes en una relación de peso total de alrededor de 10:1 a alrededor de 1:100.

37. Un método de promover la salud bucal en un sujeto, método que comprende aplicar a una superficie bucal del sujeto una composición que contiene por lo menos un compuesto difeniléter halogenado antibacteriano en una cantidad antibacterialmente efectiva, y un componente vitamina o derivado de vitamina que comprende (a) una o más vitaminas antioxidantes o derivados de vitamina, seleccionados del grupo conformado por ácido ascórbico, sus sales bucalmente aceptables y ésteres, y compuestos 2-metil-6-cromanol, y (b) por lo menos una fuente de vitamina B₅; en donde el por lo menos un compuesto difeniléter halogenado y el componente vitamina o derivado de vitamina están presentes en una relación de peso total de alrededor de 10: 1 a alrededor de 1: 100.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 6799 - 00 - WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2005/041076	International filing date (day/month/year) 10/11/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 02/12/2004
Applicant COLGATE - PALMOLIVE COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box No III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
 b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2005/041076

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61Q11/00 A61K8/34 A61K8/67 A61K8/49 A61K31/085
A61K31/375 A61K31/355 A61K31/353

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61Q A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 491 899 B1 (LEINEN HANS-THEO ET AL) 10 December 2002 (2002-12-10) column 1, lines 41-45 column 3, line 28; examples 1-5 column 4, line 50 -----	1-6, 9-13, 33-35,37
X	US 4 656 031 A (LANE ET AL) 7 April 1987 (1987-04-07) column 1, lines 1-8; example 5 -----	1-6, 9-13, 33-35,37
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 04, 30 April 1999 (1999-04-30) -& JP 11 012142 A (LION CORP), 19 January 1999 (1999-01-19) abstract; examples 6,11,14,15 -----	1-6, 9-13, 33-35,37
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 March 2006

Date of mailing of the international search report

13. 06. 2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sala-Jung, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2005/041076

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 018, no. 575 (C-1268), 4 November 1994 (1994-11-04) -& JP 06 211636 A (LION CORP), 2 August 1994 (1994-08-02) abstract; examples 1,6 -----	1-6, 9-13, 33-35, 37
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 12, 3 January 2001 (2001-01-03) -& JP 2000 256153 A (LION CORP), 19 September 2000 (2000-09-19) abstract -----	1-6, 9-13, 33-35, 37
X	WO 03/066001 A (THE TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN THE CITY OF NEW YORK; MODAK, SHA) 14 August 2003 (2003-08-14) page 1, lines 12-14 page 28, lines 22-42 page 29, lines 25-45 -----	1-6, 9-13, 33-35, 37
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2003, no. 12, 5 December 2003 (2003-12-05) -& JP 2004 323488 A (LION CORP), 18 November 2004 (2004-11-18) abstract; example 7 -----	1-6, 9-13, 33-35, 37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/041076

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 34 to 37 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition. As the application lacks unity, only those method claims relating to the first invention have been searched.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

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

1-6 (partly), 9-13 (partly), 33-35 (partly), 37 (partly)

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-6 (partly), 9-13 (partly), 33-35 (partly), 37 (partly)

An oral care composition comprising an antibacterial halogenated diphenylether compound and an antioxidant component, wherein the antioxidant component comprises one or more of a vitamin or vitamin derivative; wherein at least one of the one or more vitamins or vitamin derivatives is ascorbic acid, its salt or ester.

2. claims: 1-13 (partly), 33-35 (partly), 37 (partly)

An oral care composition comprising an antibacterial halogenated diphenylether compound and an antioxidant component, wherein the antioxidant component comprises one or more of a vitamin or vitamin derivative; wherein at least one of the one or more vitamins or vitamin derivatives is a 2-methyl-6- chromanol compound.

3. claims: 14-32, 36

An oral care composition comprising at least one antibacterial phenolic compound in an antibacterially effective amount, and a vitamin or vitamin derivative component that comprises vitamin E and vitamin E acetate; wherein the at least one phenolic compound and the vitamin or vitamin derivative component are present in a total weight ratio of about 10:1 to about 1:100.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No. 63

PCT/US2005/041076

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6491899	B1	10-12-2002	AT 224697 T 15-10-2002
			AU 5412399 A 21-02-2000
			CA 2339105 A1 10-02-2000
			CN 1311657 A 05-09-2001
			DE 19834355 A1 03-02-2000
			WO 0006109 A1 10-02-2000
			EP 1098629 A1 16-05-2001
			HU 0102864 A2 28-02-2002
			JP 2002521416 T 16-07-2002
			NO 20010486 A 29-01-2001
			PL 345587 A1 17-12-2001
			SK 1482001 A3 11-06-2001
US 4656031	A	07-04-1987	AU 580056 B2 22-12-1988
			AU 4204485 A 14-11-1985
			CA 1260838 A1 26-09-1989
			DE 3580392 D1 13-12-1990
			EP 0161898 A2 21-11-1985
			JP 1053846 B 15-11-1989
			JP 1649970 C 30-03-1992
			JP 60239409 A 28-11-1985
			PH 22509 A 12-09-1988
			US 4749561 A 07-06-1988
			US 4749562 A 07-06-1988
			ZA 8503478 A 28-01-1987
JP 11012142	A	19-01-1999	ID 20466 A 24-12-1998
JP 06211636	A	02-08-1994	NONE
JP 2000256153	A	19-09-2000	NONE
WO 03066001	A	14-08-2003	AU 2003216213 A1 02-09-2003
			CA 2475224 A1 14-08-2003
			EP 1480517 A2 01-12-2004
			JP 2005524634 T 18-08-2005
JP 2004323488	A	18-11-2004	NONE

PATENT COOPERATION TREATY

64

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2005/041076

International filing date (day/month/year)
10.11.2005

Priority date (day/month/year)
02.12.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61Q11/00 A61K8/34 A61K8/67 A61K8/49 A61K31/085 A61K31/375 A61K31/355 A61K31/353

Applicant
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

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

Name and mailing address of the ISA:



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

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Sala-Jung, N

Telephone No. +49 89 2399-6050



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/041076

Box No. I Basis of the opinion

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

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/041076

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 7, 8, 14-32, 36

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 34,35,37 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

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

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 7, 8, 14-32, 36

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13^{ter}.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

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

☐ See Supplemental Box for further details

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2005/041076

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☐ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☒ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-6 (partly), 9-13 (partly), 33-35 (partly), 37 (partly)

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	11,33
	No: Claims	1-6, 9, 10, 12, 13
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1 -6, 9 -13, 33
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1 -6, 9 -13, 33
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/041076

Box No. VIII Certain observations on the International application

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

see separate sheet

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

69
International application No.

PCT/US2005/041076

Re Item III.

An international preliminary examination is not required for the subject-matter of claims 34, 35 and 37 (Article 34(4)(a)(I) PCT), because it falls under the definition given in Rule 67.1(iv) PCT (see also Guidelines 17.29, 17.30 PCT).

Re Item IV.

The separate inventions are:

Invention 1: cl. 1-6 (partly), 9-13 (partly), 33-35 (partly), 37 (partly)

An oral care composition comprising an antibacterial halogenated diphenylether compound and an antioxidant component, wherein the antioxidant component comprises one or more of a vitamin or vitamin derivative; wherein at least one of the one or more vitamins or vitamin derivatives is ascorbic acid, its salt or ester.

Invention 2: cl. I. 1-13 (partly), 33-35 (partly), 37 (partly)

An oral care composition comprising an antibacterial halogenated diphenylether compound and an antioxidant component, wherein the antioxidant component comprises one or more of a vitamin or vitamin derivative; wherein at least one of the one or more vitamins or vitamin derivatives is a 2-methyl-6-chromanol compound.

Invention 3: cl. I. 14-32, 36

An oral care composition comprising at least one antibacterial phenolic compound in an antibacterially effective amount, and a vitamin or vitamin derivative component that comprises vitamin E and vitamin E acetate; wherein the at least one phenolic compound and the vitamin or vitamin derivative component are present in a total weight ratio of about 10:1 to about 1:100.

They are not so linked as to form a single general inventive concept (Rule 13.1 PCT) for the following reasons:

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

International application No.

PCT/US2005/041076

The problem underlying the present application was to enhance the anti-inflammatory properties of known anti-inflammatory antibacterial compounds. Three types of compositions have been found to solve the problem: see inventions 1 to 3 as defined above. A priori the unifying concept appears to be the use of a vitaminic antioxidant component to improve the anti-inflammatory properties of an antibacterial compound.

It is clear that not all antibacterial halogenated diphenylether (inv.1&2) have a phenol residue in their structure and that antibacterial phenolic compounds (inv.3) not necessarily bear halogenated atoms nor have a diphenylether residue. The two groups of compounds only overlap partly. It is therefore identified that the above mentioned inventions have in common the following technical features: an oral care composition comprising an antibacterial compound and an antioxidant component, wherein the antioxidant component comprises one or more of a vitamin or vitamin derivative. These features are however already known from D1 (US 6 491 899 B1) as solution to the same problem. D1 discloses the improvement of anti-inflammatory properties of antibacterial compounds such as triclosan (col.3 l.28) by addition of a combination of retinol or retinol derivative and panthenol or pantothenate (col.1 l.41-45). Examples 1 to 5 more specifically disclose toothpastes and liquid tooth creams comprising triclosan, vitamin A palmitate and D-panthenol in various amounts. Given that triclosan belongs to both groups of antibacterial compounds: halogenated diphenylethers and phenolic compounds; given that vitamin A palmitate has an antioxidant activity; it follows that D1 discloses all technical features in common to inventions 1, 2 and 3. As a consequence, the concept originally linking the three inventions lacks novelty, hence there is no single general inventive concept linking the three inventions.

Only the first invention was searched.

Re Item V.

Reference is made to the following documents:

D2 : US 4 656 031 A

D3 : JP 11 012142 A

D4 : JP 06 211636 A

D5 : JP 2000 256153 A
D6 : WO 03/066001 A
D7 : JP 2004 323488 A

With respect to Japanese patents, it is useful to either look up the Japanese translation of the names of certain compounds given in the 2004 edition of the International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, either to request a machine translation online from the Japanese Patent Office.

- 1 Although claim 33 is drafted as an independent claim, it appears to be dependent on claim 1 as it encompasses all technical features of claim 1.

2 INDEPENDENT CLAIM 1

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of independent claim 1 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

- 2.1 Document D2 discloses (ex.5) a toothpaste comprising 0,2 wt% triclosan and 1,69 wt% sodium ascorbate.
- 2.2 Document D3 discloses (ex.6,11,14,15) the prevention of and improvement in inflammation of the gum with following compositions:
Ex.6: Mouth paste comprising 0,2 wt% triclosan and 0,2 wt% sodium ascorbyl 2-sulphate,
Ex.11: Toothpaste comprising 0,3 wt% triclosan and 0,2 wt% sodium ascorbyl 2-phosphate,
Ex.14: Liquid dentifrice comprising 0,1 wt% triclosan and 1,5 wt% magnesium ascorbyl 2-phosphate,
Ex.15: Mouth deodorant comprising 0,1 wt% triclosan and 0,5 wt% sodium ascorbyl 2-phosphate.
- 2.3 Document D4 discloses a toothpaste (ex.1) and a mouthwash (ex.6) respectively comprising 0,12 and 0,05 wt% triclosan, and 0,2 and 0,05 wt% O- α -glucosyl-L-ascorbic acid for the prevention and treatment of periodontosis (PAJ abstract).

- 2.4 Document D5 discloses a toothpaste (ex.4) containing 0,1 wt% triclosan and 0,05 wt% ascorbyl 3-phosphate, and a liquid dentifrice (ex.6) comprising 0,1 wt% triclosan and 1,5 wt% sodium ascorbyl 2-phosphate.
- 2.5 Document D6 discloses two zinc gels: C (p.28 l.22-42) and E (p.29 l.25-45), suitable for application to mucous membranes (p.1 l.12-14), comprising 0,3 wt% triclosan and 0,5 wt% ascorbic acid.
- 2.6 Document D7 discloses (ex.7) a toothpaste comprising 0,02 wt% triclosan together with 0,1 wt% sodium ascorbyl phosphate and 0,05 wt% α -tocopheryl acetate.

3 DEPENDENT CLAIMS 2-6, 9-13, 33

Dependent claims 2 to 6, 9 to 13, 33 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of novelty and/or inventive step (Article 33(2) and (3) PCT).

D2 (ex.5), D3 (ex.6,11,14,15), D4 (ex.1,6), D5 (ex.4,6), D6 (p.28 l.22-42, p.29 l.25-45, p.1 l.12-14) anticipate the subject-matter of claims 1 to 6, 12 and 13.

D7 (ex.7) anticipates the subject-matter of claims 1 to 6, 9 and 10, 12 and 13.

Starting from D1, the subject-matter of claims 11 and 33 doesn't involve an inventive step for the following reasons:

The problem underlying the present application was to enhance the anti-inflammatory properties of known anti-inflammatory antibacterial compounds.

D1 discloses the improvement of anti-inflammatory properties of antibacterial compounds such as triclosan (col.3 l.28) by addition of a combination of retinol or retinol derivative and panthenol or pantothenate (col.1 l.41-45).

The objective problem therefore appears to be the provision of an alternative to the compositions known from D1.

D1 suggests ascorbic acid as an additive for toothpastes (col.4 l.50).

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

International application No.

PCT/US2005/041076

Re Item VIII.

Inappropriate references to preceding claims are found in claims 5, 8, 10, hence these claims are considered as dependent on claim 1.

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

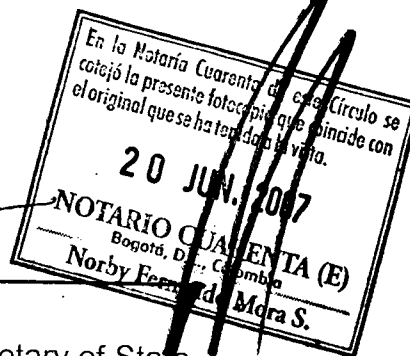
1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

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

Aqil M. Qureshi

Aqil M. Qureshi
Special Deputy Secretary of State



Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

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

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

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

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.**

domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de

Firma

Nombre

**VICE PRESIDENT &
ASSOCIATE GENERAL COUNSEL
TRADEMARK**

I (We)

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

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

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

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

At the same time I (We) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO S.**

domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in **New York, N.Y.**this **OCT 29 2001** day of 2001

Signature

Name

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

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

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

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

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

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

SCOTT E THOMPSON

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

VICE PRESIDENT &

ASSOCIATE GENERAL COUNSEL

TRADEMARK

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

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

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

State of Delaware
under date of May 13, 1997

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

Notario Público (sello)

Notary Public (Seal)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

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

COUNTY

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

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

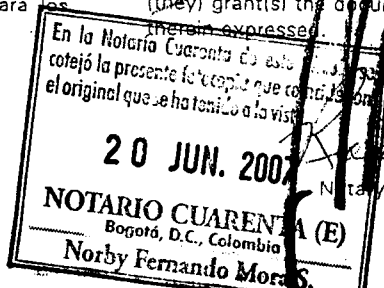
SCOTT E THOMPSON

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

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

Notario Público (sello)

Notary Public (Seal)



LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

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

State of New York
County of New York

NEW YORK
COUNTY

252373

Form 1

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

Rosie S. Dizon

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

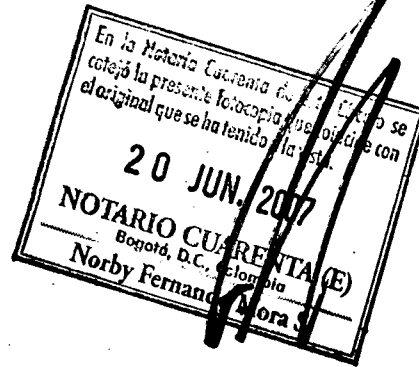
IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 30 2001

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman

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



26

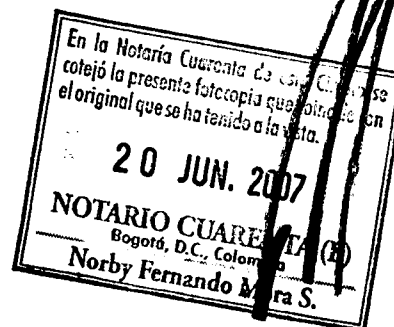
APOSTILLE

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

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

CERTIFICADO

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



M

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

Certificado Notarial

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

252373

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

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

Rosie S. Dizon

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

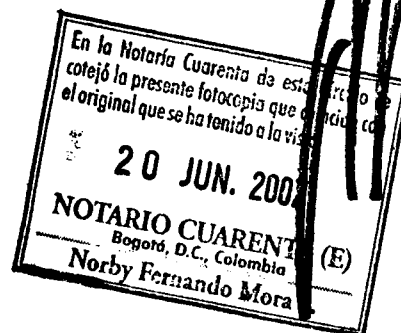
COMO TESTIGO DE LO MISMO, he fijado al presente mi firma t mi sello oficial este

30 de Octubre de 2001

TARIFA PAGADA \$3.00

(Firma)

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



REPÚBLICA DE COLOMBIA



GAVIRI A

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serial

5562241

Datos de la oficina de registro							
Clase de oficina	Registraduría	Notaría	☒	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código
Pala - Departamento - Municipio - Corregimiento o/o Inspección de Policía							
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C. NOTARIA 32							

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

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

Datos del denunciante	
Apellidos y nombres completos	
EDGAR DAVID REGINO H.	
Documento de identificación (Clase y número)	Fecha
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	17 de 9

Primer testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documento de identificación (Clase y número)	
Firma	

Segundo testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documento de identificación (Clase y número)	
Firma	

Fecha de inscripción	
Año 2004	Mes 10
Día 02	
BLANCA	
NOTARIA	
ESPACIO PARA NOTAS	
PADRES: ALFONSO CASTRO	
MERCEDES DUQUE	

NOTARIA 32

DEL CÍRCULO DE SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

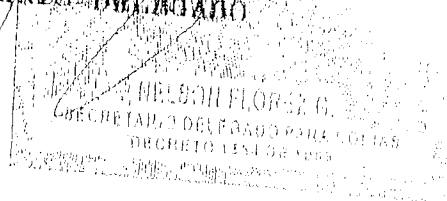
Germán Eleázar Moreno L.
Notario

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

CERTIFICADO: QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomado del registro
civil de defunciones serial indicativo número: 5562241
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 03 NOV. 2006

NOTARIA 32 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
SECRETARIO DELEGADO





No. 07-064066- -00000-0000

Fecha: 2007-06-25 16:57:34 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[4]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

25 JUN. 2007

Fecha

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