



No. 13-138533- -00000-0000

Fecha: 2013-06-07 15:18:25

Dep. 2020 DIR.NUEVASOR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 141

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: COMPOSICIONES ORALES QUE CONTIENEN MICROAGREGADOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 8/04

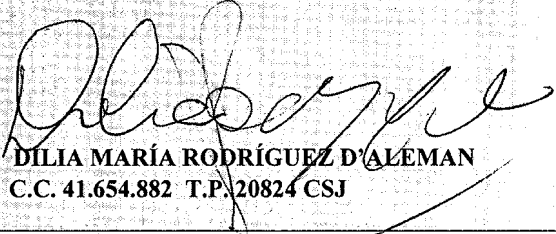
71. SOLICITANTE: COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

DOMICILIO: New York, Estados Unidos de América

74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-138533-00000-0000 Fecha: 2013-06-07 15:18:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASC Tra. 11 PATENTE I/II Eve: 379 FASENACIONAL II Act. 411 PRESENTACION Folios: 141		adicación
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT				
1	TIPO DE SOLICITUD		☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo I ☒ Capítulo II	
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)			
Solicitud Internacional No.		PCT/US2010/055764	Fecha	08 de Noviembre de 2010
Publicación Internacional No.		WO 2012/064319 A1	Fecha	18 de Mayo de 2012
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)			
COMPOSICIONES ORALES QUE CONTIENEN MICROAGREGADOS				
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 8/04			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY				
6	DATOS DEL SOLICITANTE			
DIRECCIÓN: 300 Park Avenue New York,		No. TELÉFONO:		
CIUDAD: New York 10022,		CORREO ELECTRONICO:		
PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América		LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de América		
7	INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD	
1.MILLER,		Steven	Estadounidense	
2.XU,		Guofeng	Chino	
3.FEI,		Lin	Estadounidense	
4.YANG,		Ying	Chino	
5.JARACZ,		Stanislav	Checo	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:				
8	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
1. 66 Sycamore Lane,		Skillman,	New Jersey 08558,	Estados Unidos de América
2. 40 Silvers Lane,		Plainsboro,	New Jersey 08536,	Estados Unidos de América
3. 91 Stillwell Rd.		Kendall Park,	New Jersey 08824	Estados Unidos de América
4. 49 Chesapeake Rd.		Monmouth Junction,	New Jersey 08852	Estados Unidos de América
5. 22 Heather Drive		Somerset,	New Jersey 08873	Estados Unidos de América
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)				
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.				
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO			
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN	
RODRIGUEZ D'ALEMAN		DILIA MARIA	C.C.41.654.882 T.P.20824 CSJ	
DIRECCIÓN	Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6	No. TELÉFONO	6181088	
CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	notificaciones@clarkemodet.com.co.	
PAÍS	Colombia			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA AAA/MM/DD

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-054057// 13-055160	Fecha 05/06/2013// 07/06/2013
16	FIRMA DEL APODERADO:		
 DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios 51		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 13		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

COMPOSICIONES ORALES QUE CONTIENEN MICROAGREGADOS

La presente invención se refiere a composiciones de cuidado oral para utilizar en la boca con el fin de retrasar la acumulación de sarro y/o placa dental. La invención proporciona compuestos que contienen microagregados de partículas estabilizadas con tensioactivos y recubiertas con polímeros de un metal, sal metálica u óxido metálico relativamente no solubles, por ejemplo, óxido de cinc, y el uso de tales partículas en métodos para retrasar la acumulación de sarro y/o placa dental.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La placa dental forma una película sobre los dientes. Es producto del crecimiento bacteriano, una capa densa microbiana que consiste de una masa de microorganismos contenidos en una matriz que se acumula en las superficies dentales. Los microorganismos son principalmente cocos, particularmente en la placa temprana que, al menos en las bocas de algunos individuos, cambian por organismos filamentosos luego de algunos días.

Se ha observado que la placa dental se forma luego de un tratamiento dental profiláctico debido a bacterias que crecen en defectos del esmalte dental, donde se encontraban, y que no son afectadas por el tratamiento profiláctico. La placa puede formarse en cualquier parte de la superficie dental y se encuentra particularmente en el margen gingival, en fisuras en el esmalte y en la superficie del sarro. Tener

00000

000002

en cuenta la acción de la placa sobre los dientes resulta de gran importancia debido a la tendencia de la placa a producir gingivitis e incluso otros tipos de enfermedades periodontales, así como también caries y sarro. La placa dental es una precursora del sarro, el cual se forma a partir de la placa que se acumula en los dientes en forma de un depósito mineralizado duro. En particular, tiene tendencia a formarse en el margen gingival, es decir, en la unión del diente y la encía. Tanto los componentes bacterianos como los no bacterianos de la placa se mineralizan para formar sarro, que comprende, además de las bacterias mineralizadas, constituyentes orgánicos tales como células epiteliales, bacterias vivas, proteínas salivares, leucocitos y cristales de sustancias con calcio y fósforo unido molecularmente, por ejemplo, hidroxiapatita, fosfato de octacalcio, brushita y whitlockita. Se considera que el sarro, al igual que la placa es uno de los factores principales que ocasionan las enfermedades periodontales.

20

Se han descrito composiciones terapéuticas que contienen óxidos metálicos, incluso óxido de cinc, en las partículas de polímeros. Por ejemplo, US 6,368,586 divulga métodos y composiciones en los que se incorporan óxidos metálicos, incluso óxido de cinc, a microagregados de polímeros que contienen un ingrediente terapéutico con el fin de aumentar la adhesión del polímero terapéutico a las superficies mucosas. Se describen secado por atomización y diversas rutas adicionales de producción de partículas de polímero/óxido metálico. US 7,691,413 describe partículas

30

: 000003

3

compuestas que contienen una resina con base de poliolefina con un grado de cristalización de 80% o menos y óxido de cinc que se obtienen mediante microencapsulación por fusión en caliente o enfriamiento por aspersión, un proceso para
5 producir las partículas compuestas y cosméticos que contienen las partículas compuestas.

El óxido de cinc y las sales de cinc son ingredientes conocidos útiles para productos de cuidado oral. Por ejemplo,
10 US 5,486,350 describe compuestos de cinc, incluso óxido de cinc, entre una lista de compuestos antisarro útiles en la pasta dental. También se ha dispersado el óxido de cinc en una matriz polimérica, se colocado en una película y se ha dividido en tiras para incorporarlo a composiciones de
15 cuidado oral. Sin embargo, resulta difícil formular óxido de cinc en productos de cuidado oral, dado que las partículas tienden a aglomerarse y precipitarse de la formulación (el óxido de cinc es prácticamente insoluble en agua) y/o reaccionar con otros ingredientes.

20

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La invención proporciona, en una modalidad, composiciones de cuidado oral que comprenden microagregados
25 que comprenden partículas más pequeñas de un metal, sal metálica u óxido metálico relativamente no solubles, por ejemplo, óxido de cinc, con un tensioactivo y un recubrimiento de polímero, que proporcionan control mejorado de sarro y placa.

30

000004

En una modalidad, las partículas de metal, sal metálica u óxido metálico esencialmente no solubles, por ejemplo, óxido de cinc, tienen un diámetro promedio de 0.1-10 micrones, por ejemplo, 0.2-2 micrones, por ejemplo, aproximadamente de 1.4 micrones, por ejemplo, con un área superficial promedio de 0.1-10 m²/g, por ejemplo, 0.5 - 5 m²/g, por ejemplo, aproximadamente, 0.7 m²/g, y se encuentran aglomeradas en microagregados con tensioactivos y polímeros. Por lo tanto, los microagregados son grupos de más de 5 micrones, por ejemplo, de más de 20 micrones y menos de 50 micrones. Son formados, por ejemplo, mediante la mezcla de partículas de metal u óxido metálico con tensioactivo y polímero en presencia de un solvente, y secado, por ejemplo, secados por atomización. El tensioactivo es preferentemente un tensioactivo no iónico, por ejemplo, un monooleato de polioxietileno de sorbitán (por ejemplo, uno de la serie Tween, por ejemplo, Tween 80 o tocoferal polietoxilado, por ejemplo, succinato de D-alfa-tocoferol PEG1000) que previene la agregación de partículas y mantiene el tamaño individual de partícula. Preferentemente, el polímero es un polímero o mezcla de polímeros soluble en agua que se selecciona en base a las propiedades de disolución, las que son, principalmente, una función de la composición química y del peso molecular. Preferiblemente, el polímero se disuelve en saliva para liberar las partículas de metal u óxido metálico, pero es estable con compuestos encontrados en formulaciones de cuidad oral, tales como pasta dental, por ejemplo, glicerina, sorbitol y pequeñas cantidades de agua. En el momento de uso, los grupos recubiertos se rompen y liberan las partículas de metal, sal metálica u óxido metálico en la superficie dental

000005

5
y de las encías.

En una modalidad adicional, se proporcionan métodos para retrasar la acumulación de placa dental y/o sarro con las formulaciones de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En una primera modalidad, la invención proporciona microagregados que comprenden partículas estabilizadas con tensioactivos y recubiertas con polímeros de un metal, sal metálica u óxido metálico esencialmente no solubles, por ejemplo, un microagregado tal como se describe para ser utilizado en las composiciones a continuación, donde el polímero es un polímero soluble en agua o una mezcla de polímeros solubles en agua.

En una modalidad, el compuesto comprende microagregados incorporados a una formulación con un portador adecuado, por ejemplo, un compuesto de cuidado oral (Compuesto 1.0), que comprende microagregados de partículas estabilizadas con tensioactivos y recubiertas con polímeros de un metal, sal metálica u óxido metálico esencialmente no soluble y un portador, por ejemplo:

25

1.0.1. El Compuesto 1.0 donde se forman los microagregados mediante secado por atomización de una mezcla de partículas, tensioactivo y polímero en un solvente, por ejemplo, un solvente acuoso, por ejemplo, seleccionado de agua y etanol acuoso.

000006

1.0.2. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde el metal, sal metálica u óxido metálico esencialmente no solubles se selecciona de óxido de cinc, dióxido de estaño, fluoruro de calcio y dióxido de titanio, y mezclas de ellos.

1.0.3. Cualquiera de los Compuestos antemencionados donde el metal, sal metálica u óxido metálico esencialmente no soluble es óxido de cinc.

1.0.4. Cualquiera de los Compuestos antemencionados donde el metal, sal metálica y óxido metálico esencialmente no solubles tiene una solubilidad en agua menor de 1 mg/100 mL a 30°C.

1.0.5. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde el tensioactivo es un tensioactivo no iónico.

1.0.6. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde el tensioactivo se selecciona de éster de acilo graso de polioxietilen-sorbitán, un éter graso de polioxietilen-sorbitán, un éster de monoacilo graso de polihidroxietileno, un éster de diacilo graso de polihidroxietileno o un éter graso de polihidroxietileno y mezclas de ellos, por ejemplo, monooleatos de sorbitán polioxietileno (por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65 o polisorbato 80, por ejemplo, polisorbato 80, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno(20), por ejemplo, Tween 80) o succinato de alfa tocoferol

polietilenglicol (TPGS, por ejemplo, succinato de D-alfa-tocoferol PEG 1000) o mezclas de cualquiera de los antemencionados.

5 1.0.7. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde el polímero es un polímero soluble en agua.

 1.0.8. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde el polímero es un polímero mucoadhesivo.

10

 1.0.9. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde el polímero es un éter de celulosa.

 1.0.10. Cualquiera de los compuestos antemencionados
15 donde el polímero es hidroxipropilmetilcelulosa.

 1.0.11. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde los microagregados tienen una dimensión principal
20 promedio de 1 a 50 micrones.

 1.0.12. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde los microagregados tienen una dimensión principal promedio mayor de 5 micrones.

25

 1.0.13. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde los microagregados tienen una dimensión principal promedio mayor de 20 micrones.

000000

1.0.14. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde los microagregados tienen una dimensión principal promedio de 5 micrones a 30 micrones.

5 1.0.15. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde los microagregados tienen una dimensión principal promedio de 10 micrones a 25 micrones.

10 1.0.16. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde los microagregados tienen forma generalmente esférica y una dimensión principal de 20 micrones.

15 1.0.17. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde los microagregados son agregados de partículas de óxido de cinc con un polisorbato y un éter de celulosa.

20 1.0.18. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde las partículas de un metal, sal metálica u óxido metálico esencialmente no solubles, por ejemplo, óxido de cinc, tienen un diámetro principal promedio de 0.1 - 10 micrones, por ejemplo, 0.2 - 2 micrones, por ejemplo, alrededor de 1 micrón.

25 1.0.19. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde las partículas de un metal, sal metálica u óxido metálico esencialmente no solubles tienen un área de superficie promedio de 0.1 - 10 m²/g, por ejemplo, 0.5 - 5 m²/g, por ejemplo, alrededor de 1.4 m²/g.

000009

1.0.20. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde las partículas de metal, sal metálica u óxido metálico esencialmente no solubles tienen una dimensión principal promedio de 1 micrón y un área de superficie promedio de 1.4
5 m²/g.

1.0.21. Cualquiera de los compuestos antemencionados, donde el polímero se disuelve en saliva al ser utilizado, pero es estable con compuestos encontrados en formulaciones
10 de cuido oral, tales como pasta dental, por ejemplo, glicerina, sorbitol y pequeñas cantidades de agua.

1.0.22. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde el polímero se encuentra presente en el microagregado
15 en un porcentaje de materia seca de 25 a 50%.

1.0.23. Cualquiera de los compuestos anteriores donde las partículas de metal, sal metálica u óxido metálico esencialmente no soluble se encuentran en el compuesto en un
20 porcentaje de materia seca de 40 a 60%.

1.0.24. Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende adicionalmente un portador no polímero.

25 1.0.25. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde el microagregado comprende un portador no polímero que es propilenglicol, presente en el microagregado en un porcentaje de materia seca de 5 a 15%.

000010

1.0.26. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde el microagregado comprende

5 a. Polímero soluble en agua, por ejemplo, éteres de celulosa, por ejemplo, HPMC, por ejemplo, una mezcla de HPMC de bajo y alto peso molecular, 30-45%

10 b. Partículas de metal, sal metálica u óxido metálico esencialmente no solubles, por ejemplo, partículas de óxido de cinc, por ejemplo, 40-60%

15 c. Opcionalmente, un portador no polímero, por ejemplo, propilenglicol, por ejemplo, 5-15%

d. Tensioactivo no polar, por ejemplo, polisorbato, por ejemplo, polisorbato 80, por ejemplo, 0.5-1%.

20

e. Opcionalmente, un agente antiespumante, por ejemplo, una emulsión de silicona, por ejemplo, .01-.02%

25 1.0.27. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde el material de cinc se encuentra presente en una cantidad eficaz para retrasar, inhibir o controlar la formación de placa con el uso regular.

30 1.0.28. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde los microagregados se encuentran presentes en una cantidad de 0.1% en peso a 10% en peso del peso total de la composición, 1% en peso a 7.5% en peso del peso total de la

000011

composición, por ejemplo, 1 o 1.5% en peso, 3.75% en peso, 5% en peso o 7.5% en peso del peso total de la composición.

1.0.29. Un compuesto obtenido o que se puede obtener
5 mediante la combinación de ingredientes tal como se establece en cualquiera de los compuestos anteriores.

La invención también proporciona composiciones de
10 cuidado oral, por ejemplo,

1.1.1. Una composición de cuidado oral que comprende los compuestos tal como se describen en cualquiera de los compuestos antemencionados.

15

1.1.2. Cualquiera de las composiciones antemencionadas que comprende adicionalmente un material abrasivo.

20

1.1.3. La composición inmediatamente precedente donde el material abrasivo se selecciona de bicarbonato de sodio, fosfato de calcio (por ejemplo, dihidrato de fosfato dicálcico), sulfato de calcio, carbonato de calcio precipitado, sílice (por ejemplo, sílice hidratada), óxido de
25 hierro, óxido de aluminio, perlita, partículas plásticas, por ejemplo, polietileno, y combinaciones de ellos.

1.1.4. Cualquiera de las composiciones antemencionadas que comprende adicionalmente una cantidad
30 eficaz de un agente antibacteriano.

000012

1.1.5. La composición inmediatamente precedente donde el agente antibacteriano se selecciona de éter difenilo halogenado (por ejemplo, triclosán), extractos herbales y aceites esenciales (por ejemplo, extracto de romero, extracto de té, extracto de magnolia, timol, mentol, eucaliptol, geraniol, carvacrol, citral, hinoquitiol, catecol, metilsalicilato, galato de epigalocatequina, epigalocatequina, ácido gálico, extracto miswak, extracto de espino cervical de mar), antisépticos de bisguanida (por ejemplo, clorhexidina, alexidina o octenidina), compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de benzalconio, cloruro de tetradecilpiridinio (TPC), cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC)), antisépticos fenólicos, hexetidina, octenidina, sanguinarina, yoduro de povidona, delmopinol, salifluor, iones metálicos diferentes al cinc (por ejemplo, sales de estaño, sales de cobre, sales de hierro), sanguinarina, propóleos y agentes oxigenantes (por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peroxicarbonato o peroxiborato de sodio amortiguado), ácido ftálico y sus sales, ácido monopertálico y sus sales y ésteres, estearato ascorbilo, sarcosina de oleoílo, sulfato de alquilo, sulfosuccinato de dioctilo, salicilanilida, bromuro de domifeno, delmopinol, octapinol y otros derivados de piperidino, preparaciones de nicina, sales de clorito; y mezclas de cualquiera de los antemencionados.

1.1.6. La composición inmediatamente precedente donde el agente antibacteriano es triclosán.

000013

1.1.7. Cualquiera de las composiciones antemencionadas que comprende arginina en forma libre o de sal oralmente aceptable, por ejemplo, clorhidrato de arginina o bicarbonato de arginina.

5

1.1.8. Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende adicionalmente una sal de fluoruro soluble.

1.1.9. La composición inmediatamente precedente, donde la sal de fluoruro soluble seleccionada de fluoruro de estaño, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato de sodio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluoruro de amina (por ejemplo, N'-octadeciltrimetilendiamina-N,N,N'- tris(2-etanol)- difluorhídrico), fluoruro de amonio, fluoruro de titanio, hexafluorosulfato y combinaciones de ellos.

1.1.10. Cualquiera de las dos composiciones inmediatamente precedentes, donde la sal de fluoruro está presente en una cantidad de 0.1% en peso a 2% en peso del peso total de la composición, por ej., 1.1% en peso de la composición.

1.1.11. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenden adicionalmente un agente antisarro que no contiene cinc, por ej., un polifosfato, por ej., pirofosfato, tripolifosfato o hexametafosfato, por ej., en forma de sal de sodio.

30

000014

1.1.12. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende al menos un tensioactivo.

1.1.13. Cualquiera de las composiciones precedentes
5 que comprende al menos un tensioactivo que se selecciona de lauril sulfato de sodio, cocamidopropil betaína y combinaciones de estos.

1.1.14. Cualquiera de las composiciones precedentes
10 que comprende un tensioactivo aniónico, por ej., que se selecciona de lauril sulfato de sodio, lauret sulfato de sodio y combinaciones de estos.

1.1.15. Cualquiera de las composiciones precedentes
15 que comprende lauril sulfato de sodio en una cantidad de 0.5 - 3% en peso de la composición.

1.1.16. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende al menos un humectante.

20

1.1.17. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende al menos un humectante que se selecciona de glicerina, sorbitol y combinaciones de estos.

25

1.1.18. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenden al menos un polímero portador líquido, por ej., que se selecciona de polietilenglicoles, copolímeros polivinil metil éter - ácido maleico, polisacáridos (por ej., derivados de celulosa, por ejemplo, carboximetilcelulosa o

gomas polisacáridas, por ejemplo, goma xantana o carragenano); y combinaciones de estos.

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

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

10 1.1.21. Cualquiera de las composiciones precedentes
que comprende agua.

1.1.22. Cualquiera de las composiciones precedentes
que comprende un compuesto antiinflamatorio, por ej., un
15 inhibidor de al menos uno de los factores proinflamatorios
del huésped que se seleccionan de metaloproteinasas de la
matriz (MMP), ciclooxigenasas (COX), PGE2, interleucina 1
(IL-1), enzima convertidora de IL-1 β (ICE), factor de
crecimiento transformante β 1 (TGF- β 1), óxido nítrico sintasa
20 inducible (iNOS), hialuronidasa, catepsinas, factor nuclear
kappa B (NF- κ B) y cinasa asociada al receptor de IL-1 (IRAK),
por ej., que se seleccionan de aspirina, ketorolac,
flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, aspirina,
ketoprofeno, piroxicam, ácido meclofenámico, ácido
25 nordihidroguayarético y mezclas de estos.

1.1.23. Cualquiera de las composiciones precedentes
que comprende un antioxidante, por ej., que se selecciona del
grupo que consiste en coenzima Q10, PQQ, Vitamina C, Vitamina
30 E, Vitamina A, anetol-ditiona, y mezclas de ellos.

000016

1.1.24. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende triclosán.

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

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

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

15 1.1.28. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende un agente blanqueador que se selecciona de un activo blanqueador que se selecciona del grupo que consiste en peróxidos, cloritos metálicos, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos, hipocloritos y combinaciones de estos.

20

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

000017

1.1.30. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende adicionalmente una fuente de calcio y fosfato que se selecciona de (i) complejos de calcio y vidrio, por ej., fosfosilicatos de sodio y calcio, y (ii) complejos de calcio y proteína, por ej., fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio amorfo.

1.1.31. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende adicionalmente una sal de calcio soluble, por ej., que se selecciona de sulfato de calcio, cloruro de calcio, nitrato de calcio, acetato de calcio, lactato de calcio y combinaciones de estos.

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

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

1.1.34. Cualquiera de las composiciones precedentes eficaces tras la aplicación en la cavidad oral, por ej., mediante el cepillado, para (i) reducir o inhibir la formación de caries dentales, (ii) reducir, reparar o inhibir las lesiones del esmalte previas a las caries, por ej., como se detectó mediante fluorescencia cuantitativa inducida por

000018

luz (QLF) o detección eléctrica de las caries (ECM), (iii) reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes, (iv) reducir la hipersensibilidad de los dientes, (v) reducir o inhibir la gingivitis, (vi) promover la curación de úlceras o cortes en la boca, (vii) reducir los niveles de las bacterias que producen ácidos, (viii) aumentar los niveles relativos de bacterias arginolíticas, (ix) inhibir la formación de biopelículas microbianas en la cavidad oral, (x) aumentar y/o mantener el pH de la placa en niveles de al menos pH 5.5 luego de la prueba de azúcar, (xi) reducir la acumulación de placa, (xii) reducir la boca seca, (xiii) limpiar los dientes y la cavidad oral, (xiv) reducir la erosión, (xv) blanquear los dientes y/o (xvi) inmunizar los dientes contra bacterias cariogénicas.

1.1.35. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende adicionalmente un agente antiespumante.

1.1.36. Cualquiera de las composiciones antemencionadas, donde la composición es una pasta de dientes.

1.1.37. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde la composición es una pasta de dientes, que comprende adicional y opcionalmente uno o más de uno o más de agua, abrasivos, tensioactivos, agentes espumantes, vitaminas, polímeros, enzimas, humectantes, espesantes, agentes antimicrobianos, conservantes, saborizantes, colorantes y/o combinaciones de estos.

1.1.38. Cualquiera de los Compuestos antemencionados que es una pasta de dientes que comprende microagregados que comprenden partículas de óxido de cinc, donde los aglomerados tienen una dimensión principal de 5 a 50 micrones, las partículas individuales tienen una dimensión principal promedio de 1 micrón, con un área de superficie promedio de 1.4 m²/g, y los polímeros que recubren los microagregados han sido aplicados mediante secado por atomización y comprenden hidroxipropilmetilcelulosa.

10

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

15

La invención también proporciona métodos, por ej.,

1.2.1. Un método para retrasar la acumulación de sarro y/o placa dental que comprende poner en contacto las superficies orales con compuestos que comprenden microagregados de partículas estabilizadas con tensioactivos y recubiertas con polímeros de un metal, sal metálica u óxido metálico esencialmente no soluble, por ej., usando cualquiera de las composiciones antemencionadas 1.0 et seq., por ej., mediante el cepillado de los dientes y encías con una composición que comprende los microagregados.

20
25

1.2.2. Un método para (i) reducir o inhibir la formación de caries dentales, (ii) reducir, reparar o inhibir las lesiones del esmalte (previas a las caries, por ej., como se detectó mediante fluorescencia cuantitativa inducida por

30

000020

luz (QLF) o detección eléctrica de las caries (ECM), (iii) reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes, (iv) reducir la hipersensibilidad de los dientes, (v) reducir o inhibir la gingivitis, (vi) promover la curación de úlceras o cortes en la boca, (vii) reducir los niveles de las bacterias que producen ácidos, (viii) aumentar los niveles relativos de bacterias arginolíticas, (ix) inhibir la formación de biopelículas microbianas en la cavidad oral, (x) aumentar y/o mantener el pH de la placa en niveles de al menos pH 5.5 luego de la prueba de azúcar, (xi) reducir la acumulación de placa, (xii) reducir la boca seca, (xiii) limpiar los dientes y la cavidad oral, (xiv) reducir la erosión, (xv) blanquear los dientes y/o (xvi) inmunizar los dientes contra bacterias cariogénicas,

que comprende poner en contacto las superficies orales con compuestos que comprenden microagregados de partículas estabilizadas con tensioactivos y recubiertas con polímeros de un metal, sal metálica u óxido metálico esencialmente no soluble, por ej., usando cualquiera de las Composiciones antemencionadas 1.0 et seq.

1.2.3. Un método de producción de microagregados que comprende partículas estabilizadas con tensioactivos y recubiertas con polímeros de un metal, sal metálica y óxido metálico esencialmente no solubles y que comprende mezclar los ingredientes tal como se describió anteriormente, por ejemplo, mediante la mezcla de los siguientes ingredientes

a. polímero soluble en agua, por ejemplo, éteres de celulosa, por ejemplo, HPMC, por ejemplo, una mezcla de HPMC de bajo y alto peso molecular, 30-45%.

5 b. Partículas de metal, sal metálica u óxido metálico esencialmente no solubles, por ejemplo, partículas de óxido de cinc, por ejemplo, 40-60%.

10 c. Tensioactivo no polar, por ejemplo, polisorbato, por ejemplo, polisorbato 80, por ejemplo, 0.5-1%.

d. Opcionalmente, un portador no polímero, por ejemplo, propilenglicol, por ejemplo, 5-15%.

15 e. Opcionalmente, un agente antiespumante, por ejemplo, una emulsión de silicona, por ejemplo, .01-.02% con un solvente o portador adecuado, por ejemplo, agua y/o etanol;

secar por atomización la mezcla; y

20

recuperar los microagregados así obtenidos.

También se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10 para ser utilizada con el fin de retrasar la acumulación de placa dental y/o sarro.

En una modalidad, las partículas de metal, sal metálica y óxido metálico esencialmente no solubles, por ejemplo,

000022

polvo de óxido de cinc, se mezclan con diversas soluciones de recubrimiento mediante agitación continua para formar suspensiones homogéneas adecuados para bombeo y atomización. La solución de recubrimiento puede contener polímeros, cosolventes, tensioactivos, agentes dispersantes, sales u otros aditivos para ajustar el rendimiento.

Polímeros: Generalmente los polímeros útiles en el recubrimiento de agregados de partículas de cinc incluyen cualquiera de los polímeros usualmente empleados en composiciones de cuidado oral, tal como se comentó anteriormente. En una modalidad, se prefieren los polímeros mucoadhesivos, dado que pueden extender el tiempo de contacto efectivo entre las partículas y los tejidos orales. Por ejemplo, los microagregados pueden emplear polímeros hidrofílicos o hidrogeles. En las clases más extensas de polímeros hidrofílicos, aquellos que contienen grupos carboxílicos exhiben las mejores propiedades mucoadhesivas, polivinilpirrolidona (PVP), metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa de sodio (SCMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) y otros derivados de la celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Los hidrogeles son la clase de biomaterial polimérico que se hincha al absorber agua, por lo que interactúan mediante adhesión a la mucosa que cubre el epitelio, es decir, un grupo aniónico - Carbopol, poliacrilatos y sus modificaciones reticuladas; un grupo catiónico - quitosano y sus derivados; o un grupo neutro - Eudragit, NE30D, etc.

Por lo tanto, las composiciones de cuidado oral de la

000023

invención pueden comprender uno o más polímeros, tales como polietilenglicoles, copolímeros de polivinil metil éter / ácido maleico, polisacáridos (por ejemplo, derivados de la celulosa, por ejemplo, carboximetilcelulosa, o gomas polisacáridas, por ejemplo, goma xantana o carragenanos). Pueden proporcionarse polímeros ácidos, por ejemplo, geles de poliacrilato, en forma de sus ácidos libres o sales de amonio o metales alcalinos solubles en agua parcial o totalmente neutralizados (por ejemplo, potasio y sodio). Algunas modalidades incluyen 1:4 a 4:1 copolímeros de anhídrido o ácido maleico con otro monómero no insaturado polimerizable con etileno, por ejemplo, metilviniléter (metoxietileno) con un peso molecular (PM) de 30,000 a 1,000,000. Estos copolímeros se encuentran disponibles, por ejemplo, como Gantrez AN 139 (PM 500,000), AN 119 (PM 250,000) y S-97 de grado farmacéutico (PM 70,000), de GAF Chemicals Corporation.

Otros polímeros operativos incluyen aquellos tales como los copolímeros 1:1 de anhídrido maleico con acrilato de etilo, metacrilato de hidroxietilo, N-vinil-2-pirrolidona o etileno, este último se encuentra disponible, por ejemplo, como Monsanto EMA N°. 1103 PM 10,000 y EMA grado 61, y copolímeros 1:1 de ácido acrílico con metacrilato de hidroxietilo o metilo, acrilato de metilo o etilo, isobutil vinil éter o N-vinil-2-pirrolidona.

Generalmente, los adecuados son aquellos ácidos carboxílicos insaturados de olefina o etileno polimerizados que contienen un enlace doble olefínico carbono-carbono activado y al menos un grupo carboxilo, es decir, un ácido

con un doble enlace olefínico que funciona adecuadamente en la polimerización debido a su presencia en la molécula de monómero ya sea en posición alfa-beta respecto a un grupo carboxilo o como parte de un grupo metileno terminal. Los

5 anhídridos y ácidos acrílico, metacrílico, etacrílico, alfa-cloroacrílico, crotónico, beta-acriloxi propiónico, sórbico, alfa-cloro asórbico, cinámico, beta-estearil acrílico, mucónico, itacónico, citracónico, mesacónico, glutacónico, aconítico, alfa-fenilacrílico, 2-bencil acrílico, 2-

10 ciclohexilacrílico, angélico, umbélico, fumárico, maleico son ejemplos de tales ácidos. Otros monómeros olefínicos diferentes copolimerizables con tales monómeros carboxílicos incluyen vinilacetato, cloruro de vinilo, meleato de dimetilo y similares. Los copolímeros contienen suficientes grupos de

15 sales carboxílicas para ser solubles en agua.

Una clase adicional de agentes poliméricos incluye una composición que contiene homopolímeros de acrilamidas sustituidas y/u homopolímeros de ácidos sulfónicos

20 insaturados y sales de ellos, en particular donde los polímeros se basan en ácidos sulfónicos insaturados seleccionados de ácidos sulfónicos de acrilamidoalcanos tales como ácido sulfónico de 2-acrilamida 2 metilpropano con un peso molecular de 1,000 a 2,000,000 descrito en la patente

25 estadounidense N°. 4,842,847, 27 de junio de 1989, Zahid, que se incorpora en la presente mediante esta referencia.

Otra clase útil de agentes poliméricos incluye poliaminoácidos, particularmente aquellos que contienen

30 proporciones de aminoácidos de superficie aniónica activos

tales como ácido aspártico, ácido glutámico y fosfoserina, tal como se divulgan en la patente estadounidense N°. 4,866,161, Sikes et ál., que se incorpora a la presente mediante esta referencia.

5

Los polímeros útiles incluyen polímeros hidrofílicos e hidrofóbicos. En algunas modalidades, el polímero es soluble en un solvente, tal como agua. Es deseable un polímero soluble en agua que se disuelve durante la exposición al agua y la aplicación de una fuerza física durante su uso (tal como durante el cepillado o restregar los dientes con un cepillo o almohadilla). En algunas modalidades, el polímero no es soluble en agua pero se fracciona en ella por ser dispersible, es decir, el polímero se fracciona en pequeños fragmentos como resultado de la aplicación de una fuerza mecánica o de cizallamiento. En algunas modalidades un polímero no es soluble pero es hinchable. En los casos en los que el polímero no se fracciona totalmente durante su uso, puede ser un polímero hidrofóbico o un polímero hidrofílico estable en agua tal como determinados tipos de celulosa, por ejemplo, papel. Los ejemplos de útiles se describen en las patentes estadounidenses N°. 4,713,243, Schiraldi et ál., 6,419,903, 6,419,906, 6,514,483, Xu, y 6,669,929, Boyd et ál.; publicaciones de patentes estadounidenses N°. 2004/0126332, 2004/0136924 y 2004/0042976, Boyd et ál. y 2004/0062724, Moro et ál.

Preferentemente, los polímeros se seleccionan para proporcionar al menos uno de los siguientes: (1) una estabilidad de micropartículas en el portador deseada, (2)

000026

una tasa de desintegración de polímeros deseada durante el uso de la composición o (3) una tasa de exposición de partículas deseada durante el uso de la composición.

5 En modalidades preferidas, el recubrimiento de polímero es soluble en agua y comprende, por ejemplo, un polímero soluble en agua, un polímero dispersable en agua o un polímero no soluble en agua con un relleno soluble en agua opcional. Las cantidades relativas de polímero no soluble en
10 agua, polímero soluble en agua o relleno soluble en agua opcional pueden ser seleccionadas para que liberen una cantidad de ingrediente activo proporcional a la vigorosidad o extensión de uso de la composición, por ejemplo, al cepillar, restregar u otra acción mecánica durante el uso de
15 la composición acuosa.

 En una modalidad particular, el polímero soluble en agua es un polímero de éter de celulosa tal como hidroxialquil alquilcelulosa, que incluye hidroxipropil
20 metilcelulosa (HPMC) comercialmente disponible en Dow Chemical Company de Midland, Mich., Estados Unidos de América, como los productos METHOCEL®, que incluyen, por ejemplo, METHOCEL® E5, METHOCEL® E5 LV, METHOCEL® E50, METHOCEL® E15 y METHOCEL® K100, hidroxipropilcelulosa (HPC),
25 hidroxietilcelulosa (HEC), metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa (CMC) y mezclas de ellos. Otros polímeros útiles incluyen polivinilpirrolidona (PVP), que puede tener un peso molecular promedio en peso de 100,000 o más y de hasta 1.5 millones, acetato de vinilo, copolímeros
30 de acetato de vinilo-polivinilpirrolidona tales como

KOLLIDON® VA64 (disponible en BASF, 60:40 en peso de vinilpirrolidona) y PLASDONE® S630 PVP (disponible en International Specialty Products, Wayne, N.J., Estados Unidos de América, 60:40 en peso de vinilpirrolidona:acetato de vinilo), copolímeros de injerto de óxido de etileno de PVA tales como KOLLICOAT® IR (disponible en BASF, 75% en peso de PVA, 25% en peso de injerto de polietilenglicol, alcohol polivinílico (PVA), acrilatos y ácido poliacrílico, que incluye polímero de poliacrilato, polímero de poliacrilato reticulado, ácido poliacrílico reticulado (por ejemplo, CARBOPOL®), polímeros de vinilcaprolactama/acrilato de sodio, metacrilatos, copolímero de ácido maleico-éter maleico de polivinilalquilo (por ejemplo, GANTREZ®), copolímeros de ácido crotónico y acetato de vinilo, poliacrilamida, poli(2-acrilamido-2-metilpropano sulfonato), terpolímeros de monómeros de ácido sulfónico de acrilometil propilo/metilacrilato/estireno, polímeros de fosfonato-estireno, polietilenfosfonato, polibutenfosfonato, poliestireno, polivinilfosfonatos, polialquilenos, óxidos de polialquilenos, que incluyen óxido de polietileno, es decir, polietilenglicol y polímero de carboxivinilo. Tal como lo comprenderá un experto en la técnica, la película puede comprender además derivados, copolímeros y mezclas adicionales de tales polímeros.

25

El polímero puede comprender una mezcla de polímeros solubles y no solubles en agua, siempre que las partículas se liberen con la aplicación. Los polímeros útiles insolubles en agua incluyen polímeros solubles en al menos un solvente orgánico, por ejemplo, copolímeros de acrílicos (donde no se

30

ha neutralizado la funcionalidad del ácido carboxílico), polivinilpirrolidona reticulada, por ejemplo, KOLLIDON® CL o CL-M disponible en BASF, polivinilacetato (PVAc), determinados derivados de la celulosa tales como acetato de
5 celulosa, nitrato de celulosa, alquilcelulosas tales como etilcelulosa, butilcelulosa e isopropilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, goma laca, copolímeros de acetato de vinilo-etileno, homopolímeros de acetato de vinilo, polímeros de silicona (por ejemplo, dimetilsilicona),
10 polimetilmetacrilato (PMMA), polímeros insolubles en solventes orgánicos, tales como celulosa, polietileno, polipropileno, poliésteres, poliuretano y nailon, goma natural o sintética y mezclas de ellos. Un ejemplo de un copolímero formador de películas adecuado es LUVIMER® 30E,
15 una solución 30% en peso en etanol de un copolímero de acrilato de terc-butilo/acrilato de etilo/ácido metacrílico comercialmente disponible en BASF (Florham Park, N.J., Estados Unidos de América). Es posible preparar los polímeros no solubles en agua como dispersiones (por ejemplo, mediante
20 polimerización en emulsión) y pueden estabilizarse con emulsificantes adecuados. Una emulsión de PVAc útil, por ejemplo, es KOLLICOAT® SR 30D, una dispersión de 30% en peso de PVAc en agua estabilizada con 2.7% en peso de PVP y 0.3% de lauril sulfato de sodio. Un ejemplo de dispersión de
25 copolímero acrílico es KOLLICOAT® EMM 30D, una dispersión de 30% en peso de un copolímero acrilato de etilo: metacrilato de metilo (proporción en peso de acrilato de etilo a metacrilato de metilo de aproximadamente 2 a 1) con un peso molecular promedio informado de 800,000 disponible en BASF.

Otros polímeros o rellenos solubles en agua útiles incluyen, de modo no taxativo, gomas naturales tales como alginato de sodio, carragenanos, goma xantana, goma acacia, goma arábica, goma guar, pululano, agar agar, quitina, quitosano, pectina, goma karaya, zeína, hordeína, oliadina, goma garrofín, tragacanto y otros polisacáridos; almidones tales como maltodextrina, amilosa, almidón con alto contenido de amilosa, almidón de maíz, almidón de papa, almidón de arroz, almidón de tapioca, almidón de guisantes, almidón de boniato, almidón de cebada, almidón de trigo, almidón de maíz ceroso, almidón modificado (por ejemplo, almidón de alto contenido de amilosa hidroxipropilado), dextrina, levana, elsinan y gluten; y proteínas tales como colágeno, aislado de proteína de suero, caseína, proteína de leche, proteína de soja, queratina y gelatina. El polímero de recubrimiento puede incluir adicionalmente rellenos dispersibles o hinchables tales como almidón modificado, ésteres de alginato, sales de iones divalentes o multivalentes de alginatos.

20

Ejemplos adicionales no taxativos de polímeros insolubles en agua incluyen acetato de celulosa, nitrato de celulosa, copolímeros de acetato de etileno-vinilo, homopolímeros de acetato de vinilo, etilcelulosa, butilcelulosa, isopropilcelulosa, goma laca, polímero de silicona hidrofóbico (por ejemplo, dimetilsilicona), PMMA (polimetil metacrilato), ftalato de acetato de celulosa y goma natural o sintética; polímeros insolubles en solventes orgánicos, tales como celulosa, polietileno, polipropileno, poliésteres, poliuretano y nailon.

En una composición acuosa, las cantidades relativas de polímero soluble en agua y polímero no soluble y/o parcialmente soluble en agua en el recubrimiento del polímero son preferentemente tales que el recubrimiento es estable en almacenamiento en una composición acuosa pero se desintegra al usar la composición. En diversas modalidades, el recubrimiento incluye una cantidad de polímero soluble en agua de 0.1% a 90%, 1% a 80%, 5% a 70%, 9% a 50% o 10% a 40% en peso del recubrimiento. Además de los polímeros solubles en agua, o en lugar de ellos, el recubrimiento puede incluir polímeros parcialmente insolubles en agua o polímeros que hinchables en agua en cantidades de 0.1% a 50% en peso del recubrimiento, preferentemente de 1% a 10% en peso. En varias modalidades, un método para estabilizar recubrimientos hidrofílicos en un ambiente de portador acuoso emplea materiales solubles y no solubles en agua en el recubrimiento que están equilibrados para alcanzar estabilidad mientras se almacenan en el portador del producto, pero que se desintegran al ser utilizados y liberan el ingrediente activo allí contenido.

Al preparar la solución de recubrimiento, deben seleccionarse los solventes y cosolventes adecuados para los polímeros seleccionados de acuerdo con la información de conocimiento general en la técnica, para producir una solución que forme películas fluida a la temperatura de trabajo.

Preferentemente, los tensioactivos utilizados para

000031

estabilizar las partículas en los microagregados son tensioactivos no polares o cualquier tensioactivo capaz de inhibir la agregación de las partículas antes de la formación de los microagregados o luego de la aplicación. Por lo tanto, 5 polímeros adecuados incluyen, por ejemplo, éster de acilo graso de polioxietilen-sorbitán, un éter graso de polioxietilen-sorbitán, un éster de monoacilo graso de polihidroxietileno, un éster de diacilo graso de polihidroxietileno o un éter graso de polihidroxietileno, y 10 mezclas de ellos, por ejemplo, monooleatos de sorbitán polioxietileno (por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65 o polisorbato 80, por ejemplo, polisorbato 80, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno(20), por ejemplo, Tween 80), así como 15 succinatos de alfa tocoferol polietilenglicol (TPGS, por ejemplo, succinato de D-alfa-tocoferol PEG 1000), y mezclas de cualquiera de los antemencionados.

Formulaciones para cuidado oral: Es posible formular 20 los microagregados de la invención en composiciones para el cuidado oral de acuerdo con métodos conocidos. En particular se prefiere una pasta dental que contiene los microagregados.

Fuentes de ión fluoruro: Adicionalmente, las 25 composiciones de cuidado oral pueden incluir una o más fuentes de iones fluoruro, por ejemplo, sales de fluoruro solubles. Es posible emplear una amplia variedad de materiales productores de iones fluoruro como fuentes de fluoruro soluble en las composiciones presentes. Se pueden 30 encontrar ejemplos de materiales que proporcionan iones

000032

fluoruro en la patente estadounidense N°. 3,535,421, Briner et ál.; la patente estadounidense N°. 4,885,155, Parran, Jr. et ál. y la patente estadounidense N°. 3,678,154, Widder et ál., incorporadas en la presente mediante esta referencia.

5

Fuentes representativas de iones fluoruro incluyen, de modo no taxativo, fluoruro de estaño, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato de sodio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluoruro de amina, fluoruro de amonio y combinaciones de ellos. En determinadas modalidades la fuente de iones fluoruro incluye fluoruro de estaño, fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio, así como mezclas de ellos.

15 En determinadas modalidades, la composición de cuidado oral de la invención puede incluir también una fuente de iones fluoruro o ingredientes que proporcionan flúor en cantidades suficientes para proporcionar 25 ppm a 25,000 ppm de iones fluoruro, generalmente al menos 500 ppm, por ejemplo, 500 a 2000 ppm, por ejemplo, 1000 a 1600 ppm, por ejemplo, 1450 ppm. El nivel adecuado de fluoruro dependerá de la aplicación particular. Normalmente, una pasta dental para uso general tendría 1000 a 1500 ppm y una pasta dental pediátrica tendría un poco menos. Un dentífrico o recubrimiento para aplicación profesional podría tener tanto como 5,000 o incluso 25,000 ppm de fluoruro.

Las fuentes de iones fluoruro pueden agregarse a las composiciones de la invención a un nivel de 0.01% en peso a 10% en peso en una modalidad o de 0.03% en peso a 5% en peso,

000033

y en otra modalidad de 0.1% en peso a 1% en peso, en peso de la composición en otra modalidad. Los pesos de las sales de fluoruro que proporcionan el nivel apropiado de iones fluoruro obviamente variarán en función del peso del
5 contraión en la sal.

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

10

Abrasivos: Los microagregados de la invención pueden incorporarse en un dentífrico junto con materiales abrasivos, por ejemplo, carbonato de calcio natural, carbonato de calcio precipitado, abrasivo de fosfato de calcio, por ej., fosfato
15 tricálcico ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) o dihidrato de fosfato dicálcico ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, también denominada a veces en la presente como DiCal) o pirofosfato de calcio y/o abrasivos de sílice tal como sílices precipitadas que tienen un tamaño de partícula promedio de
20 hasta 20 μm , tal como Zeodent 115®, comercializado por J. M. Huber; metafosfato de sodio, metafosfato de potasio, silicato de aluminio, alúmina calcinada, bentonita u otros materiales silíceos o combinaciones de estos.

25

Agentes espumantes: Las composiciones de cuidado oral de la invención también pueden incluir un agente para aumentar la cantidad de espuma que se produce cuando se cepilla la cavidad oral. Los ejemplos ilustrativos de agentes que aumentan la cantidad de espuma incluyen, de modo no
30 taxativo, polioxietileno y ciertos polímeros incluyendo, de

000034

modo no taxativo, polímeros alginatos. El polioxietileno puede aumentar la cantidad de espuma y el espesor de la espuma generada por el componente portador de cuidado oral de la presente invención. El polioxietileno también es comúnmente conocido como polietilenglicol ("PEG") u óxido de polietileno. Los polioxietilenos adecuados para esta invención tendrán un peso molecular de 200,000 a 7,000,000. En una modalidad el peso molecular será de 600,000 a 2,000,000 y en otra modalidad de 800,000 a 1,000,000. Polyox® es el nombre comercial del polioxietileno de alto peso molecular producido por Union Carbide. El polioxietileno puede estar presente en una cantidad de 1% a 90%, en una modalidad de 5% a 50% y en otra modalidad de 10% a 20% en peso del componente portador de cuidado oral de las composiciones de cuidado oral de la presente invención. La dosificación del agente espumante en la composición de cuidado oral (es decir, una dosis única) es de 0.01 a 0.9% en peso, de 0.05 a 0.5% en peso, y en otra modalidad de 0.1 a 0.2% en peso.

Tensioactivos: Otro agente opcionalmente incluido en la composición de cuidado oral de la invención es un tensioactivo o una mezcla de tensioactivos compatibles. Los tensioactivos adecuados son aquellos que son razonablemente estables a través de un extenso rango de pH, por ejemplo, tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos o zwitteriónicos. Los tensioactivos se describen más detalladamente, por ejemplo, en la patente estadounidense N° 3,959,458, Agrícola et ál.; patente estadounidense N° 3,937,807, Haefele; y patente estadounidense N° 4,051,234,

000035

Gieske et ál., las cuales se incorporan a la presente mediante esta referencia.

En determinadas modalidades, los tensioactivos
5 aniónicos útiles en la presente incluyen sales de alquil
sulfatos solubles en agua que tienen de 10 a 18 átomos de
carbono en el radical alquilo y las sales solubles en agua de
monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos que tienen de 10 a
18 átomos de carbono. Lauril sulfato de sodio, lauroil
10 sarcosinato de sodio y sulfonatos sódicos de monoglicéridos
de coco son ejemplos de tensioactivos aniónicos de este tipo.
También se pueden utilizar mezclas de tensioactivos
aniónicos.

15 En otra modalidad, los tensioactivos catiónicos útiles
en la presente pueden definirse ampliamente como derivados de
compuestos de amonio cuaternario alifático que tienen una
cadena larga de alquilo que contiene de 8 a 18 átomos de
carbono tales como cloruro de lauril trimetilamonio, cloruro
20 de cetilpiridinio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de
di-isobutil fenoxi etil dimetil bencil amonio, nitrito de
alquiltrimetilamonio de coco, fluoruro de cetilpiridinio y
mezclas de estos.

25 Los tensioactivos catiónicos ilustrativos son los
fluoruros de amonio cuaternario se describen en la patente
estadounidense N° 3,535,421, Briner et ál., la cual se
incorpora a la presente mediante esta referencia.
Determinados tensioactivos catiónicos también pueden actuar
30 como germicidas en las composiciones.

000036

Los tensioactivos no iónicos ilustrativos que se pueden usar en las composiciones de la invención pueden ser ampliamente definidos como compuestos producidos por la condensación de grupos de óxido de alquileo (de naturaleza hidrofílica) con un compuesto hidrofóbico orgánico que puede ser de naturaleza alifática o alquilaromática. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos adecuados incluyen, de modo no taxativo, los Pluronic, condensados de óxido de polietileno de alquil fenoles, productos derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto de la reacción del óxido de propileno y etilendiamina, condensados de óxido de etileno de alcoholes alifáticos, óxidos de amina terciaria de cadena larga, óxidos de fosfina terciaria de cadena larga, dialquil sulfóxidos de cadena larga y mezclas de dichos materiales.

En determinadas modalidades, los tensioactivos zwitteriónicos sintéticos útiles en la presente invención pueden describirse ampliamente como derivados de compuestos de amonio, fosfonio y sulfonio cuarterarios alifáticos, en los cuales los radicales alifáticos pueden ser de cadena lineal o ramificada y donde uno de los sustituyentes alifáticos contiene de 8 a 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo aniónico que mejora la solubilidad en agua, por ej., carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Los ejemplos ilustrativos de los tensioactivos adecuados para incluirlos en la composición incluyen, de modo no taxativo, alquil sulfato de sodio, lauroil sarcosinato de sodio, cocoamidopropil betaína y polisorbato 20, y combinaciones de estos. En una modalidad particular, la composición de la

invención comprende un tensioactivo aniónico, por ej., lauril sulfato de sodio.

El tensioactivo o las mezclas de tensioactivos
5 compatibles pueden estar presentes en las composiciones de la presente invención en 0.1% a 5.0%, en otra modalidad 0.3% a 3.0% y en otra modalidad 0.5% a 2.0% en peso de la composición total.

10 Agentes saborizantes: Las composiciones de cuidado oral de la invención también pueden incluir un agente saborizante. Los agentes saborizantes que se usan en la práctica de la presente invención incluyen, de modo no taxativo, aceites
15 esenciales así como también varios aldehídos, ésteres, alcoholes saborizantes u otros materiales similares. Los ejemplos de aceites esenciales incluyen aceites de hierbabuena, menta, gaulteria, sasafrás, clavo de olor, salvia, eucaliptus, mejorana, canela, limón, lima, pomelo y naranja. También son útiles como dichos químicos tales como
20 mentol, carvona y anetol. Determinadas modalidades emplean los aceites de hierbabuena y de menta.

El agente saborizante se incorpora en la composición oral a una concentración de 0.1 a 5% en peso y de 0.5 a 1.5%
25 en peso. La dosificación del agente saborizante en la dosis de composición de cuidado oral (es decir, una dosis única) es de 0.001 a 0.05% en peso y en otra modalidad de 0.005 a 0.015% en peso.

30 Agentes quelantes: Las composiciones de cuidado oral de

000033

la invención también pueden incluir opcionalmente uno o más agentes quelantes capaces de formar los complejos de calcio que se encuentran en las paredes celulares de las bacterias. La unión de este calcio debilita la pared celular bacteriana y aumenta la lisis bacteriana.

Otro grupo de agentes adecuados para su uso como agentes quelantes en la presente invención son los pirofosfatos solubles. Las sales de pirofosfatos usadas en las composiciones presentes pueden ser cualquiera de las sales de pirofosfatos de metales alcalinos. En determinadas modalidades, las sales incluyen un tetra pirofosfato de metales alcalinos, pirofosfato diácido de metales dialcalinos, pirofosfato monoácido de metales trialcalinos y mezclas de estos, donde los metales alcalinos son sodio o potasio. Las sales son útiles en sus ambas formas, hidratadas y deshidratadas. Una cantidad eficaz de sal de pirofosfato útil en la composición presente es generalmente suficiente para proporcionar al menos 1.0% en peso de iones de pirofosfato, 1.5% en peso a 6% en peso, 3.5% en peso a 6% en peso de dichos iones.

Agentes espesantes: Al preparar composiciones de cuidado oral, a veces es necesario agregar algún material espesante para proporcionar una consistencia deseable o para estabilizar o mejorar el rendimiento de la formulación. En determinadas modalidades, los agentes espesantes son polímeros de carboxivinilo, carragenano, hidroxietil celulosa y sales solubles en agua de éteres de celulosa, tales como carboximetil celulosa de sodio y carboximetil hidroxietil

celulosa de sodio. También pueden incorporarse gomas naturales tales como goma kayara, goma arábica y goma tragacanto. Se puede usar silicato de magnesio y aluminio coloidal o sílice finamente dividida como componente de la composición espesante para mejorar adicionalmente la textura de la composición. En determinadas modalidades, los agentes espesantes se usan en una cantidad de 0.5% a 5.0% en peso de la composición total.

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

Agua: También puede haber agua en las composiciones orales de la invención. El agua empleada en la preparación de composiciones orales comerciales debe estar desionizada y libre de impurezas orgánicas. El agua comúnmente compone el equilibrio de las composiciones e incluye de 10% a 90%, de 20% a 60% o de 10% a 30% en peso de las composiciones orales. Esta cantidad de agua incluye el agua libre que se agrega más esa cantidad que se introduce con otros materiales tal como con sorbitol o cualquier componente de la invención.

10

Humectantes: Dentro de determinadas modalidades de las composiciones orales, también es deseable incorporar un humectante para prevenir que la composición se endurezca tras la exposición al aire. Determinados humectantes también pueden conferirle la dulzura o el sabor deseados a las composiciones dentífricas. El humectante, en una base de humectante puro, generalmente incluye de 15% a 70% en una modalidad o de 30% a 65% en otra modalidad en peso de la composición dentífrica. Los humectantes adecuados incluyen alcoholes polihídricos comestibles tales como glicerina, sorbitol, xilitol, propilenglicol así como también otros polioles y mezclas de estos humectantes. Se pueden usar mezclas de glicerina y sorbitol, en determinadas modalidades, como el componente humectante de las composiciones de pasta de dientes de la presente.

20
25

Además de los componentes descritos anteriormente, las modalidades de esta invención pueden contener una variedad de ingredientes dentífricos opcionales, algunos de los cuales se describen a continuación. Los ingredientes opcionales

30

000041

incluyen, de modo no taxativo, adhesivos, agentes espumantes, agentes saborizantes, agentes endulzantes, agentes antiplaca adicionales, abrasivos y agentes colorantes. Estos y otros componente opcionales se describen adicionalmente en la
5 patente estadounidense N° 5,004,597, Majeti; la patente estadounidense N° 3,959,458, Agricola et ál. y la patente estadounidense N° 3,937,807, Haefele, todas incorporadas a la presente mediante esta referencia.

10 Secado por atomización: Las suspensiones de partículas de metal, sal metálica u óxido metálico relativamente no solubles, por ej., polvo de óxido de cinc, tensioactivo y polímero de recubrimiento se pasan a través de una secadora por atomización para generar microagregados secos recubiertos
15 con polímeros. El secado por atomización es una técnica bien establecida en la industria que es útil para producir productos particulados secos de flujo libre a partir de materiales de partida húmedos. Los métodos para utilizar técnicas de secado por atomización son bien conocidos en la
20 técnica. En general, los tamaños de partícula producidos están influenciados por el mayor tamaño de partícula presente en el suministro húmedo y típicamente varían de 1 μm a 50 μm , medidos a lo largo de un eje dimensional principal, frecuentemente una dimensión principal de 5 micrones a 30
25 micrones; preferentemente una dimensión principal de 10 micrones a 25 micrones. Una modalidad preferida contiene partículas de óxido de cinc recubiertas con polímero y secadas por atomización que tienen forma generalmente esférica y una dimensión principal de 20 micrones.

Además, como con la mayoría de las partículas, los tamaños de partícula resultantes variarán en una distribución de tamaño de partícula. La distribución del tamaño de partícula obtenido frecuentemente es unimodal, sin embargo, también pueden ocurrir distribuciones bimodales o polimodales, en las cuales se encuentran presentes más de una clase de tamaño representativo dentro del material resultante. Típicamente, las partículas más grandes representativas de la población son más grandes que 5 μm a lo largo de un eje o diámetro principal. Preferentemente, el tamaño de los microagregados varía entre alrededor de 5 μm y 50 μm .

Un experto en la técnica conoce la técnica y se encuentran disponibles las descripciones de procesos útiles, por ejemplo, en US 6,368,586, mencionada anteriormente, que también proporciona descripciones informativas de vías alternativas para producir partículas terminadas de flujo libre que contienen óxido de metal y polímero, la cual se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia como si estuviera establecida por completo en la presente.

EJEMPLO

Las formulaciones se preparan de acuerdo con el Procedimiento de mezclado en las proporciones identificadas en la siguiente Tabla 1.

TABLA 1

Muestra #	1		2		3		4		5	
tamaño del lote	120		120		150		120		120	
	% (% seco)	gramo	% (% seco)	gramo	% (% seco)	gramo	% (% seco)	gramo	% (% seco)	gramo
HPMC E5	6.33 (17.39)	7.59	9.03 (28.89)	10.84	3.01 (8.28)	4.52	9.03 (24.83)	10.84	3.01 (9.63)	3.61
HPMC E50	5.71 (15.69)	6.85	3.01 (9.63)	3.61	9.03 (24.83)	13.55	3.01 (8.28)	3.61	9.03 (28.89)	10.84
ZnO	18.89 (51.96)	22.67	18.89 (60.46)	22.67	18.89 (51.95)	28.34	18.89 (51.95)	22.67	18.89 (60.46)	22.67

000047

PG	5.12 (14.08)	6.14	0 (0)	0	5.12 (14.08)	7.68	5.12 (14.08)	6.14	0 (0)	0
Tween80	0.31 (0.85)	0.37	0.31 (0.99)	0.37	0.31 (0.85)	0.46	0.31 (0.85)	0.37	0.31 (0.99)	0.37
FG-10	0.01 (0.02)	0.01	0.01 (0.03)	0.01	0.01 (0.02)	0.01	0.01 (0.02)	0.01	0.01 (0.03)	0.01
EtOH	5.63	6.75	5.63	6.76	5.63	8.45	5.63	6.76	5.63	6.76
Agua	58.01	69.61	58.01	75.74	58.01	87	58.01	69.6	58.01	75.74
Total	100		100		100		100		100	

00000057

Se elaboran formulaciones adicionales usando los ingredientes como se indica en la Tabla 2:

TABLA 2

Muestra #		8		9	
tamaño del lote		120		120	
		% (% seco)	gramo	% (% seco)	gramo
HPMC E5		12.03 (33.09)	14.44	15.46 (42.52)	18.55
HPMC E50		0 (0)	0	0 (0)	0
ZnO		18.89 (51.96)	22.67	15.46 (42.52)	18.56
PG		5.12	6.14	5.12	6.14

070000

			(14.08)		(14.08)	
Tween80			0.31 (0.85)	0.37	0.31 (0.85)	0.371
FG-10			0.01 (0.02)	0.01	0.01 (0.02)	0.0099
EtOH			5.63	6.75	5.63	6.75
Agua			58.01	69.61	58.01	69.61
Total			100	120	100	120
EtOH/H2O(5.63/58)				60		60
Viscosidad				430		600
Rendimiento				43%		50%

Los nombres abreviados de los ingredientes que aparecen en las tablas precedentes se refieren a los ingredientes específicos identificados aquí. HPMC E5 =

000047

hidroxipropilmetilcelulosa E5, HPMC E50 =
hidroxipropilmetilcelulosa E50, ZnO = polvo de óxido de cinc,
diámetro de partícula promedio 1 micrón, PG = Propilenglicol,
Tween 80 = tensioactivo polisorbato (disponible de ICI
5 Americas Inc.), FG-10 = emulsión antiespuma (disponible de
Dow Corning), EtOH = Etanol.

Procedimiento de mezclado:

10 HPMC E5, HPMC E50, PG y Tween 80 se disolvieron en
agua. El polvo de ZnO se agrega a los ingredientes húmedos,
seguido por etanol. Se mezclaron los materiales hasta que se
observó una mezcla homogénea.

15 Procedimiento de secado por atomización

Las formulaciones resultantes húmedas se colocan en una
secadora por atomización Buchi B-290, configurada con
temperatura de entrada = 170 °C, temperatura de salida = 99 -
20 100 °C, aspirado = 100%, flujo de aire = 40, velocidad de
alimentación = 30% (7.2 mL/min).

El material secado por atomización obtenido se observó
usando un microscopio electrónico de barrido y contenía una
25 distribución de partícula bimodal que consistía en partículas
esféricas de ZnO recubiertas con polímero de ~20 µm de
diámetro y partículas de forma irregular de polímero seco con
una dimensión principal de ~5 µm.

30 Se colocaron pequeñas cantidades de Muestras 1-6 de
material secado por atomización en un portaobjetos de vidrio.

000048

Se agregaron 50 μ L de glicerina/agua (1:4) a cada portaobjetos. La viscosidad de glicerina/agua fue de 1.76 cp/mPa*s. Las partículas se observaron bajo el microscopio (magnificación de 4x). Se registró el tiempo en el que cada muestra se desintegró más rápido y también el tiempo cuando la desintegración estaba 50%, 75%, 90% y 99% completa. Los tiempos se registran en la TABLA 3.

TABLA 3

ID de la muestra	Relación E5/E50	velocidad de disolución más alta	50% disuel-to	75% disuel-to	90% disuel-to	99% disuel-to
	Minutos					
#1	1.11	1.5		3	5	11
#2	1.11	1.83	3	4.5	6.5	11
#3	0.33	1.58	2.83	5	12	30
#4	3	1	1.33	2.5	5	6.33
#5	3	1.25	2	3.25	5	6
#6	0.33	1.67	3.33	6.5	15	24

5 Método de absorción

VITRO-SKIN® es un sustrato de prueba que imita de manera eficaz las propiedades de la superficie de la piel humana. Contiene componentes de proteínas y lípidos optimizados y está diseñado de manera que tiene topografía, pH, tensión superficial crítica y resistencia iónica similares a la piel humana. Vitro-Skin se corta en cuadrados del mismo tamaño de los discos HAP (12.4 x 12.4 mm = ½ x ½ pulgada). Las muestras se enjuagan tres veces con hexanos y luego se incuban durante la noche en 1 mL de saliva a 37 °C (cada medida en triplicado). Se preparan dos suspensiones en agua desionizada que contienen suspensión al 1% de ZnO secado por atomización y suspensión al 0.5% de polvo de ZnO, respectivamente. Se aspiró saliva de los tubos con Vitro-Skin. Se agrega una alícuota de 2 mL de suspensión de ZnO en cada tubo. La suspensión se aspira de los tubos y se enjuaga

con 5 mL de agua (vórtex 1x10 seg.). Los tubos se enjuagan con 5 mL de agua (vórtex 1x10 seg.). Las muestras de Vitro Skin se transfieren a un tubo nuevo y se enjuagan mediante vórtex en 1 mL de HCl (1 Molar) durante 30 segundos. Se agregan los 4 mL de agua desionizada y se deja asentar durante 2 horas, ocasionalmente agitando mediante vórtex. La solución luego se analiza mediante espectrometría atómica para medir la concentración de cinc. La cantidad de absorción de ZnO en las muestras se mide en una base de microgramo/lámina y los resultados se muestran en la TABLA 4.

TABLA 4

ID de la muestra	µg de ZnO por lámina	Promedio	Desv. Est.
polvo de ZnO 1	122.4795	107.7	13.8
polvo de ZnO 2	95.15808		
polvo de ZnO 3	105.4269		
ZnO secado por atomización 1	183.5947	181.4	18.6
ZnO secado por atomización 2	161.8123		
ZnO secado por atomización 3	198.8424		

La absorción de ZnO en Vitro Skin es un modelo de dentífrico líquido simplificado. El polvo de ZnO secado por atomización es sorpresivamente más eficaz en términos de absorción de ZnO en VitroSkin.

Prueba de eficacia in vitro

Se analiza la eficacia de las muestras y se clasifican según la inhibición de la zona microbiana El polvo de ZnO secado por atomización tuvo mejor rendimiento que el polvo de ZnO sin tratar.

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la presente invención, se considera como novedad, y por lo tanto se reclama como propiedad lo
5 contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado porque comprende un microagregado de partículas estabilizadas con tensoactivo,
10 recubiertas con polímero, de un metal sustancialmente insoluble, sal de metal u óxido de metal.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el polímero es un polímero soluble en agua o una mezcla de polímeros solubles en agua.

15 3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque el polímero comprende hidroxipropilmetilcelulosa.

4. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 2-3, caracterizado porque el tensoactivo es
20 un tensoactivo no iónico.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque el tensoactivo no iónico se selecciona del grupo que consiste en éster de acilo graso de polioxietilen-sorbitán, un éter graso de polioxietilen-
25 sorbitán, un éster de monoacilo graso de polihidroxietileno, un éster de diacilo graso de polihidroxietileno o un éter graso de polihidroxietileno.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el tensoactivo comprende polisorbato 80.

000053

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque los microagregados tienen un promedio desde 5 micras hasta 50 micras en la dimensión principal.

5 8. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque los microagregados se forman al secar por atomización una mezcla que comprende partículas de óxido de zinc, tensoactivo y polímero soluble en agua.

10 9. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque los microagregados comprenden partículas de óxido zinc recubiertas con un polímero de éter de celulosa, están generalmente en forma esférica, y en una dimensión principal promedio de 20 micras.

15 10. La composición de cuidado oral caracterizada porque comprende una pluralidad de compuestos de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-9.

20 11. La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque la composición es una pasta de dientes.

25 12. El método para retrasar la acumulación de placa dental y/o sarro caracterizado porque comprende poner en contacto las superficies orales con una pluralidad de compuestos de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-9.

13. El método de elaboración de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque comprende

mezclar un polímero de recubrimiento y un metal

000054

sustancialmente insoluble, sal de metal u óxido de metal y un tensoactivo, opcionalmente junto con un portador no de polímero y/o un agente antiespumante, en un solvente o portador adecuado,

5 secar por atomización la mezcla; y

 recuperar el compuesto obtenido de esta man

000055

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

La invención se refiere a un compuesto y composiciones de cuidado oral para utilizar en la boca con el fin de
5 retrasar la acumulación de sarro y/o placa dental. El compuesto es un microagregado que comprende un polímero recubierto, partículas estabilizadas de tensioactivo de un metal, sal metálica u óxido metálico esencialmente no
solubles, por ejemplo, óxido de cinc. También se proporcionan
10 métodos para retrasar la acumulación de placa dental y/o sarro.

000056

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



(10) International Publication Number
WO 2012/064319 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 8/04 (2006.01) A61K 8/73 (2006.01)
A61K 8/27 (2006.01) A61K 8/86 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01) A61Q 11/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2010/055764

(22) International Filing Date:

8 November 2010 (08.11.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MILLER, Steven [US/US]; 66 Sycamore Lane, Skillman, New Jersey 08558 (US). XU, Guofeng [CN/US]; 40 Silvers Lane, Plainsboro, New Jersey 08536 (US). FEI, Lin [US/US]; 91 Stillwell Rd., Kendall Park, New Jersey 08824 (US). YANG, Ying [CN/US]; 49 Chesapeake Rd., Monmouth Junction, New Jersey 08852 (US). JARACZ, Stanislaw [CZ/US]; 22 Heather Drive, Somerset, New Jersey 08873 (US).

(74) Agent: TRAUT, Donald L.; COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, Patent Department, 909 River Road, Piscataway, New Jersey 08855 (US).

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

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

Published:

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

WO 2012/064319 A1

(54) Title: ORAL COMPOSITIONS CONTAINING MICROAGGREGATES

(57) Abstract: The invention relates to a composite and oral care compositions for use in the mouth to retard the accumulation of dental plaque and/or calculus. The composite is a microaggregate comprising polymer coated, surfactant stabilized particles of a substantially insoluble metal, metal salt or metal oxide, for example zinc oxide. Also methods for retarding the accumulation of dental plaque and/or calculus are provided.

000057

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED
Colgate-Palmolive

FEB 12 2013

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

Patent Department

To:

Colgate-Palmolive Company
PO Box 1343
909 River Road
Piscataway NJ 08854
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PATENT DOCKETING
FEB 14 2013
DOCKETED BY

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

04.02.2013

Applicant's or agent's file reference
8853-00-WO-OC

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2010/055764

International filing date (day/month/year)
08.11.2010

Priority date (day/month/year)

Applicant

Colgate-Palmolive Company

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



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

Authorized Officer

John, Tatjana

Tel. +49 89 2399-5815



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 8853-00-WO-OC	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/US2010/055764	International filing date (day/month/year) 08.11.2010	Priority date (day/month/year)	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K804			
Applicant Colgate-Palmolive Company			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>8</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand		Date of completion of this report	
28.08.2012		04.02.2013	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Irwin, Lucy Telephone No. +49 89 2399-2527	



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2010/055764

Box No. I Basis of the report

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

Description, Pages

1, 2, 4-10, 12-26 as originally filed

3, 11 filed with the letter of

27-08-2012

Claims, Numbers

1-13 filed with the letter of

27-08-2012

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This report has been established:
- ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).
6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2010/055764

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-13</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-13</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-13</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

000061

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

International application No.

PCT/US2010/055764

Documents cited:

- D1 FR 2 872 169 A1 (CNRS) 30 December 2005
- D2 US 2004/065969 A1 (Florida State University) 8 April 2004
- D3 EP 0 737 470 A1 (Quest International) 16 October 1996
- D4 US 5 824 292 A (Quest International) 20 October 1998
- D5 WO 94/26245 A1 (Church & Dwight) 24 November 1994
- D6 US 5 645 853 A (Enamelon) 8 July 1997
- D7 EP 0 400 641 A1 (Kao) 5 December 1990
- D8 US 6 368 586 B1 (Brown University Research) 9 April 2002
- D9 FR 2 857 263 A1 (Sanofi Synthelabo) 14 January 2005

Amended documents.

The modified claims and description pages find basis in the application documents as originally filed and are thus allowable.

Medical methods.

The present claim 11 relates to subject matter considered by this authority to be covered by the provisions of Rule 39.1 (iv) / 67.1 (iv) PCT in that a method to retard the accumulation of dental plaque or calculus is considered to be a method of medical treatment.

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

The assessment of the subject matter of present claim 11 is carried out based on the alleged effects of the composition.

The composite according to the present claim 13 is treated as a composition claim, its medical use not being taken into account for the establishment of novelty for this claim.

Re Item V

Novelty.

The subject matter of the present claims is novel over the above cited prior art documents and thus meets the requirements of Article 33(2) PCT.

Inventive step.

The present application concerns an oral care composition for retarding the accumulation of dental plaque and calculus. This is achieved via the use of a composition comprising a micro-aggregate of polymer coated, surfactant stabilised particles of an insoluble metal, metal salt or metal oxide.

In the description, it is explained that the preferred core metallic components are zinc oxide, tin dioxide, calcium fluoride, titanium dioxide. Technical data for particles comprising zinc oxide have been provided in the application.

The use of zinc oxide particles in oral care compositions for combating plaque is known from the above cited documents D3, D4 and D5.

Documents D3 and D4 aim to solve the same technical problem as the present application in that they involve a zinc oxide particulate composition for the treatment of or for delaying the accumulation of dental plaque (see D3, page 3, lines 3 to 31 and D4, column 2, lines 35 to 46, and claim 1). In both disclosures, the particulate composition is described as an anti-plaque agent.

Either D3 or D4 would be a valid starting point for analysing inventive step for the present application.

The differing feature between the compositions of D3 or D4 and those of present claim 1 is the use of a surfactant in the particle.

The coatings used in D3 and D4 are saccharide or peptide polymers which can be water-soluble.

The effect of this differing technical feature, the presence of the surfactant in the particle, is improved stability of the particle.

Documents D1 and D2 relate to the micro-encapsulation (coating) of metal particles. Both documents suggest the use of a surfactant in order to reduce the hydrophobicity of the matrix material and to mitigate agglomeration. The presence of the surfactant aids dispersion and is consequently considered to lead to a more stable product (see D1, page 11, lines 5 to page 12, line 7; and D2 paragraphs 10 and 32). Although the documents D1 and D2 do not relate to oral care compositions, they do concern the use of surfactant for stabilising a coated particle.

Therefore, the objective technical problem is understood to be the formulation of polymer coated metal, metal salt or metal oxide particles (with a water-soluble polymer or polymer blend) having improved stability.

The use of the surfactant to improve the stability is known from the coated particle manufacturing processes as outlined in D1 or D2.

The fact that the outer polymer coating is water-soluble does not appear to have any effect concerning solving the objective technical problem.

While a benefit of zinc oxide uptake has been demonstrated in the examples of the present application of spray dried zinc oxide particles over untreated zinc oxide powder, coated zinc oxide particles are known from documents D3 and D4, and in these disclosures appear to be capable of inhibiting plaque formation.

Therefore, the solution to the objective technical problem is presently considered to be obvious to the skilled worker when starting from either of documents D3 or D4 combined with either D1 or D2.

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

International application No.

PCT/US2010/055764

As such, the present claims are not considered to meet the requirements of Article 33 (3) PCT for inventive step.

Re Item VIII

Certain observations on the international application.

The term microaggregate as used in the present claim 1 is not clear due to varying definitions as to what a microaggregate actually is. A microaggregate could be understood to mean a collection of particles. In the description, microaggregates are described as being clumps of greater than 5 microns. These clumps, for the purpose of novelty, are considered to be particulate.

000065

Our Ref: 8853-00-WO-OC

27 August 2012

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

BY FAX ONLY

Dear Sirs,

Intl. Patent Appln. No. PCT/US2010/055764
Colgate-Palmolive Company

We refer to the Written Opinion of the International Searching Authority dated 8 September 2011 and to the above-identified application.

We file herewith new pages 3, 11, 27 and 28 to be substituted for the correspondingly numbered existing pages presently on file.

Claim 1 has been amended to incorporate claim 2 which is now deleted. Thus claim 1 now recites "A composite comprising a microaggregate of polymer coated, surfactant stabilized particles of a substantially insoluble metal, metal salt or metal oxide wherein the polymer is a water-soluble polymer or blend of water soluble polymers". The remaining claims have been renumbered where necessary to take account of this amendment. Claim 13 (now renumbered as claim 12) has been amended for consistency with amended claim 1 and now additionally recites "wherein the polymer is a water-soluble polymer or blend of water soluble polymers". Basis for the amendments to claims 1 and 12 (now 13) is provided by claim 2 as previously on file and by the description as originally filed, for example paragraph 1.0.7 on page 4.

New claim 13 has been added and recites "A composite according to any of claims 1 to 8 or a composition according to any of claims 9 or 10 for use in the retardation of the accumulation of dental plaque and/or calculus". Basis for this

000066

claim is provided by the description as originally filed, for example paragraph 1.2.1 on page 10, and by claim 12 (now renumbered as claim 11).

The applicant submits that the claims as now amended are novel and inventive over the prior art cited in the Written Opinion.

D1 discloses a process for coating aluminium particles with a layer of polymer and a pigment composition comprising aluminium coated with polymer. There is however no disclosure of coating metal, metal salt or metal oxide particles with a water-soluble polymer or blend of water soluble polymers, as now required by amended claim 1.

D2 discloses the microencapsulation of magnetic materials such as iron, nickel, cobalt and/or their alloys. Optionally the microparticles can be encapsulated in a polymeric shell. There is however no disclosure of a composition comprising a microaggregate of polymer coated, surfactant stabilized particles of a substantially insoluble metal, metal salt or metal oxide wherein the polymer is a water-soluble polymer or blend of water soluble polymers as now required by amended claim 1.

As already acknowledged by the examiner, none of the other documents D3 to D9 disclose a composite according to amended claim 1 and the claims as now amended are submitted to be novel over these documents also.

D3 and D4 disclose oral care compositions with colloidal anti-plaque agents coated with carbohydrate or peptide structures which are recognised by bacterial adhesins and thereby targeted to specific sites in the human mouth. There is no disclosure in these documents of a composite comprising a microaggregate of polymer coated, surfactant stabilized particles as required by claim 1.

D5 discloses submicron zinc oxide particles or agglomerated submicron zinc oxide particles in oral compositions. There is no disclosure of polymer coated particles as required by claim 1.

000087

3

D6 discloses chewing gum compositions comprising calcium and inorganic phosphate for remineralization of subsurface dental enamel. Divalent metal salts are disclosed as stabilizing metal compounds. There is however no disclosure of a microaggregate of polymer coated, surfactant stabilized particles as required by claim 1 of the present application.

D7 discloses a colloidal solution comprising fluoride, but does not disclose a composite according to claim 1 of the present invention.

D8 discloses combining metal oxide and bioadhesive polymers for improved drug delivery. There is however no disclosure of a composite comprising a microaggregate of polymer coated, surfactant stabilized particles of a substantially insoluble metal, metal salt or metal oxide as required by claim 1 of the present application.

D9 discloses pharmaceutical compositions comprising amisulpride. There is no disclosure of a composite comprising a microaggregate of polymer coated, surfact stabilized particles of a substantially insoluble metal, metal salt or metal oxide as required by claim 1.

The remaining claims 2 to 13 are submitted to be novel for at least the same reasons as claim 1.

As discussed in the description, the composite of the present invention allows beneficial insoluble metals and metal compounds to be incorporated more easily into oral care compositions. Previously, it was challenging to formulate such oral care compositions as the metal particles would tend to agglomerate and precipitate out of the formulation and/or react with other ingredients. It is desirable to formulate oral care compositions with certain metals, metal salts and metal oxides as these ingredients can provide oral care benefits such as the retardation of plaque accumulation.

None of the prior art documents disclose or suggest providing a composite comprising a microaggregate of polymer coated, surfactant stabilized particles of a substantially insoluble metal, metal salt or metal oxide wherein the polymer is a water-soluble polymer or blend of water soluble polymers.

000000

4

None of the prior art documents disclose or suggest combining a water-soluble polymer coating with surfactant stabilisation of a microaggregate of the metal particles. The advantages of the composite of the present invention are demonstrated in Tables 1 to 4 which show that the composites of the present invention exhibit improved zinc uptake and improved microbial inhibition compared to untreated zinc oxide powder. Nowhere in the prior art is it disclosed or suggested to provide the composites of the present invention in order to improve metal uptake or microbial inhibition.

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

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

Yours faithfully,

Howard C. Lee

Howard C. Lee
Colgate-Palmolive Company

000069

REPLACEMENT SHEET

Attorney Docket No: 8853-00-WO-OC

example Tween 80, or polyethoxylated tocopherol, for example D-alpha-tocopherol PEG 1000 succinate), which prevents particle aggregation and maintains the individual particle size. The polymer is preferably a water soluble polymer or blend of polymers, selected based on dissolution properties, which are primarily a function of chemical composition and molecular weight. The polymer preferably dissolves in saliva, to release the metal or metal oxide particles, but is stable with compounds found in oral care formulations such as toothpaste, e.g., glycerine, sorbitol and minor amounts of water. Upon use, the coated clumps break up and release the metal, metal salt or metal oxide particles at the tooth and gum surface.

[0008] In a further embodiment, methods for retarding the accumulation of dental plaque and/or calculus, using the formulations of the invention are provided.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0009] In a first embodiment, the invention provides microaggregates comprising polymer coated, surfactant stabilized particles of a substantially insoluble metal, metal salt or metal oxide, for example a microaggregate as described for use in the compositions below, wherein the polymer is a water-soluble polymer or blend of water-soluble polymers.

[0010] In one embodiment, the composite comprises microaggregates are incorporated into a formulation with a suitable carrier, for example an oral care composites (Composite 1.0) comprising microaggregates of polymer coated, surfactant stabilized particles of a substantially insoluble metal, metal salt or metal oxide, and a carrier, for example:

- 1.0.1. Composite 1.0 wherein the microaggregates are formed by spray-drying a mixture of particles, surfactant and polymer in a solvent, e.g., an aqueous solvent, e.g. selected from water and aqueous ethanol.
- 1.0.2. Any of the foregoing Composites wherein the substantially insoluble metal, metal salt or metal oxide is selected from zinc oxide, tin dioxide, calcium fluoride, and titanium dioxide, and mixtures thereof.
- 1.0.3. Any of the foregoing Composites wherein the substantially insoluble metal, metal salt or metal oxide is zinc oxide.
- 1.0.4. Any of the foregoing Composites wherein the substantially insoluble metal, metal salt or metal oxide has a solubility in water of less than 1 mg / 100 mL at 30°C.

REPLACEMENT SHEET

Attorney Docket No: 8853-00-WO-OC

1.2.3. A method of making microaggregates comprising polymer coated, surfactant stabilized particles of a substantially insoluble metal, metal salt or metal oxide comprising mixing the ingredients as described above, e.g., mixing the following ingredients

- a. Water-soluble polymer, e.g. cellulose ethers, e.g., HPMC, e.g., a blend of low and high molecular weight HPMC, 30-45%;
- b. Substantially insoluble metal, metal salt or metal oxide particles, e.g., zinc oxide particles, e.g., 40 - 60%;
- c. Nonpolar surfactant, e.g., polysorbate, e.g., polysorbate 80, e.g., 0.5 - 1%;
- d. Optionally a nonpolymer carrier, e.g., propylene glycol, e.g., 5-15%;
- e. Optionally an antifoaming agent, e.g., silicone emulsion, e.g., .01 - .02%

with a suitable solvent or carrier, e.g., water and/or ethanol;

spray-drying the mixture; and

recovering the microaggregates thus obtained.

[0010a] Also provided is a composite according to any one of claims 1 to 8 or a composition according to any of claims 9 or 10 for use in the retardation of the accumulation of dental plaque and/or calculus.

[0011] In one embodiment, the substantially insoluble metal, metal salt or metal oxide particles, e.g., zinc oxide powder, are mixed with various coating solutions using continuous agitation to form homogenous suspensions suitable for pumping and spraying. The coating solution may contain polymers, co-solvents, surfactants, spreading agents, salts, or other additives to adjust performance.

[0012] Polymers: The polymers useful in coating the zinc particle aggregates generally include any of the polymers typically useful in oral care compositions, as discussed below. In one embodiment, mucoadhesive polymers are preferred, as they can extend the effective contact time between the particles and oral tissues. For example, the microaggregates may utilize hydrophilic polymers or hydrogels. In the large classes of hydrophilic polymers those containing carboxylic groups exhibit the best mucoadhesive properties, poly vinyl pyrrolidone (PVP), Methyl cellulose (MC), Sodium carboxy methylcellulose (SCMC) Hydroxy propyl cellulose (HPC) and other cellulose derivatives, such as hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC). Hydrogels are the class of polymeric biomaterial that swell by absorbing water, interacting by means of adhesion with the mucus that covers epithelia i.e. an anionic group - Carbopol, polyacrylates and

REPLACEMENT SHEET

Attorney Docket No: 8853-00-WO-OC

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A composite comprising a microaggregate of polymer coated, surfactant stabilized particles of a substantially insoluble metal, metal salt or metal oxide, wherein the polymer is a water-soluble polymer or blend of water soluble polymers.
2. The composite of claim 1, wherein the polymer comprises hydroxypropylmethylcellulose.
3. The composite of any claim of claims 1 - 2, wherein the surfactant is a non-ionic surfactant.
4. The composite of Claim 3 wherein the non-ionic surfactant is selected from the group consisting of polyoxyethylene-sorbitan-fatty acyl ester, a polyoxyethylene-sorbitan-fatty ether, a polyhydroxyethylene-fatty monoacyl ester, a polyhydroxyethylene-fatty diacyl ester, or a polyhydroxyethylene-fatty ether.
5. The composite of claim 4 wherein the surfactant comprises polysorbate 80.
6. The composite of any claim of claims 1 - 5, wherein the microaggregates average from 5 microns to 50 microns in major dimension.
7. The composite of any claim of claims 1 - 6, wherein the microaggregates are formed by spray drying a mixture comprising zinc oxide particles, surfactant and water-soluble polymer.
8. The composite of any claim of claims 1 - 7, wherein the microaggregates comprise zinc oxide particles coated with a cellulose ether polymer, are generally spherical in shape, and average 20 microns in major dimension.

REPLACEMENT SHEET

Attorney Docket No: 8853-00-WO-OC

9. An oral care composition comprising a plurality of composites according to any claim of claims 1 - 8.
10. The composition of claim 9, wherein the composition is a toothpaste.
11. A method for retarding the accumulation of dental plaque and/or calculus comprising contacting oral surfaces with a plurality of composites according to any claim of claims 1 - 8.
12. A method of making a composite according to any claim of claims 1 - 8, comprising
 - mixing a coating polymer and a substantially insoluble metal, metal salt or metal oxide and a surfactant, optionally together with a nonpolymer carrier and/or an antifoaming agent, in a suitable solvent or carrier,
 - spray-drying the mixture; and
 - recovering the composite thus obtained,wherein the polymer is a water-soluble polymer or blend of water soluble polymers.
13. A composite according to any of claims 1 to 8 or a composition according to any of claims 9 or 10 for use in the retardation of the accumulation of dental plaque and/or calculus.

COMPOSICIONES ORALES QUE CONTIENEN MICROAGREGADOS

La presente invención se refiere a composiciones de cuidado oral para utilizar en la boca con el fin de retrasar la acumulación de sarro y/o placa dental. La invención proporciona compuestos que contienen microagregados de partículas estabilizadas con tensioactivos y recubiertas con polímeros de un metal, sal metálica u óxido metálico relativamente no solubles, por ejemplo, óxido de cinc, y el uso de tales partículas en métodos para retrasar la acumulación de sarro y/o placa dental.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La placa dental forma una película sobre los dientes. Es producto del crecimiento bacteriano, una capa densa microbiana que consiste de una masa de microorganismos contenidos en una matriz que se acumula en las superficies dentales. Los microorganismos son principalmente cocos, particularmente en la placa temprana que, al menos en las bocas de algunos individuos, cambian por organismos filamentosos luego de algunos días.

Se ha observado que la placa dental se forma luego de un tratamiento dental profiláctico debido a bacterias que crecen en defectos del esmalte dental, donde se encontraban, y que no son afectadas por el tratamiento profiláctico. La placa puede formarse en cualquier parte de la superficie dental y se encuentra particularmente en el margen gingival, en fisuras en el esmalte y en la superficie del sarro. Tener

000074

en cuenta la acción de la placa sobre los dientes resulta de gran importancia debido a la tendencia de la placa a producir gingivitis e incluso otros tipos de enfermedades periodontales, así como también caries y sarro. La placa dental es una precursora del sarro, el cual se forma a partir de la placa que se acumula en los dientes en forma de un depósito mineralizado duro. En particular, tiene tendencia a formarse en el margen gingival, es decir, en la unión del diente y la encía. Tanto los componentes bacterianos como los no bacterianos de la placa se mineralizan para formar sarro, que comprende, además de las bacterias mineralizadas, constituyentes orgánicos tales como células epiteliales, bacterias vivas, proteínas salivares, leucocitos y cristales de sustancias con calcio y fósforo unido molecularmente, por ejemplo, hidroxiapatita, fosfato de octacalcio, brushita y whitlockita. Se considera que el sarro, al igual que la placa es uno de los factores principales que ocasionan las enfermedades periodontales.

20

Se han descrito composiciones terapéuticas que contienen óxidos metálicos, incluso óxido de cinc, en las partículas de polímeros. Por ejemplo, US 6,368,586 divulga métodos y composiciones en los que se incorporan óxidos metálicos, incluso óxido de cinc, a microagregados de polímeros que contienen un ingrediente terapéutico con el fin de aumentar la adhesión del polímero terapéutico a las superficies mucosas. Se describen secado por atomización y diversas rutas adicionales de producción de partículas de polímero/óxido metálico. US 7,691,413 describe partículas

000075

compuestas que contienen una resina con base de poliolefina con un grado de cristalización de 80% o menos y óxido de cinc que se obtienen mediante microencapsulación por fusión en caliente o enfriamiento por aspersión, un proceso para
5 producir las partículas compuestas y cosméticos que contienen las partículas compuestas.

El óxido de cinc y las sales de cinc son ingredientes conocidos útiles para productos de cuidado oral. Por ejemplo,
10 US 5,486,350 describe compuestos de cinc, incluso óxido de cinc, entre una lista de compuestos antisarro útiles en la pasta dental. También se ha dispersado el óxido de cinc en una matriz polimérica, se colocado en una película y se ha dividido en tiras para incorporarlo a composiciones de
15 cuidado oral. Sin embargo, resulta difícil formular óxido de cinc en productos de cuidado oral, dado que las partículas tienden a aglomerarse y precipitarse de la formulación (el óxido de cinc es prácticamente insoluble en agua) y/o reaccionar con otros ingredientes.

20

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona, en una modalidad, composiciones de cuidado oral que comprenden microagregados
25 que comprenden partículas más pequeñas de un metal, sal metálica u óxido metálico relativamente no solubles, por ejemplo, óxido de cinc, con un tensioactivo y un recubrimiento de polímero, que proporcionan control mejorado de sarro y placa.

30

000076

En una modalidad, las partículas de metal, sal metálica u óxido metálico esencialmente no solubles, por ejemplo, óxido de cinc, tienen un diámetro promedio de 0.1-10 micrones, por ejemplo, 0.2-2 micrones, por ejemplo, aproximadamente de 1.4 micrones, por ejemplo, con un área superficial promedio de 0.1-10 m²/g, por ejemplo, 0.5 - 5 m²/g, por ejemplo, aproximadamente, 0.7 m²/g, y se encuentran aglomeradas en microagregados con tensioactivos y polímeros. Por lo tanto, los microagregados son grupos de más de 5 micrones, por ejemplo, de más de 20 micrones y menos de 50 micrones. Son formados, por ejemplo, mediante la mezcla de partículas de metal u óxido metálico con tensioactivo y polímero en presencia de un solvente, y secado, por ejemplo, secados por atomización. El tensioactivo es preferentemente un tensioactivo no iónico, por ejemplo, un monooleato de polioxietileno de sorbitán (por ejemplo, uno de la serie Tween, por ejemplo, Tween 80, o tocoferal polietoxilado, por ejemplo, succinato de D-alfa-tocoferol PEG1000) que previene la agregación de partículas y mantiene el tamaño individual de partícula. El polímero es preferiblemente un polímero o mezcla de polímeros soluble en agua, seleccionada con base en las propiedades de disolución, las que son principalmente, una función de la composición química y del peso molecular. El polímero preferiblemente se disuelve en saliva, para liberar las partículas de metal u óxido metálico, pero es estable con compuestos encontrados en formulaciones de cuidado oral, tales como pasta dental, por ejemplo, glicerina, sorbitol y pequeñas cantidades de agua. En el momento de uso, los grupos recubiertos se rompen y liberan las partículas de metal, sal metálica u óxido metálico en la

000077

superficie dental y de las encías.

En una modalidad adicional, se proporcionan métodos para retrasar la acumulación de placa dental y/o sarro, usando las formulaciones de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En una primera modalidad, la invención proporciona microagregados que comprenden partículas estabilizadas con tensioactivos, recubiertas con polímeros de un metal, sal metálica u óxido metálico sustancialmente no solubles, por ejemplo, un microagregado como se describe para ser utilizado en las composiciones a continuación, en donde el polímero es un polímero soluble en agua o una mezcla de polímeros solubles en agua.

En una modalidad, el compuesto comprende microagregados que son incorporados a una formulación con un portador adecuado, por ejemplo, un compuesto de cuidado oral (Compuesto 1.0), que comprende microagregados de partículas estabilizadas con tensioactivos, recubiertas con polímeros de un metal, sal metálica u óxido metálico sustancialmente no soluble, y un portador, por ejemplo:

1.0.1. El Compuesto 1.0 en donde se forman los microagregados mediante secado por atomización de una mezcla de partículas, tensioactivo y polímero en un solvente, por ejemplo, un solvente acuoso, por ejemplo, seleccionado de agua y etanol acuoso.

1.0.2. Cualquiera de los compuestos antemencionados en donde el metal, sal metálica u óxido metálico sustancialmente no solubles se selecciona de óxido de zinc, dióxido de estaño, fluoruro de calcio y dióxido de titanio, y mezclas de ellos.

10

1.0.3. Cualquiera de los Compuestos antemencionados en donde el metal, sal metálica u óxido metálico sustancialmente no soluble es óxido de zinc.

1.0.4. Cualquiera de los Compuestos antemencionados en donde el metal, sal metálica y óxido metálico esencialmente no solubles tiene una solubilidad en agua menor de 1 mg/100 mL a 30°C.

15

1.0.5. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde el tensioactivo es un tensioactivo no iónico.

1.0.6. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde el tensioactivo se selecciona de éster de acilo graso de polioxietilen-sorbitán, un éter graso de polioxietilen-sorbitán, un éster de monoacilo graso de polihidroxietileno, un éster de diacilo graso de polihidroxietileno o un éter graso de polihidroxietileno y mezclas de ellos, por ejemplo, monooleatos de sorbitán polioxietileno (por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65 o polisorbato 80, por ejemplo, polisorbato 80, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno(20), por ejemplo, Tween 80) o succinato de alfa tocoferol polietilenglicol (TPGS, por ejemplo, succinato de D-alfa-

tocoferol PEG 1000) o mezclas de cualquiera de los
antemencionados.

1.0.7. Cualquiera de los compuestos antemencionados
5 donde el polímero es un polímero soluble en agua.

1.0.8. Cualquiera de los compuestos antemencionados
donde el polímero es un polímero mucoadhesivo.

10 1.0.9. Cualquiera de los compuestos antemencionados
donde el polímero es un éter de celulosa.

1.0.10. Cualquiera de los compuestos antemencionados
donde el polímero es hidroxipropilmetilcelulosa.

15

1.0.11. Cualquiera de los compuestos antemencionados
donde los microagregados tienen una dimensión principal
promedio de 1 a 50 micrones.

20

1.0.12. Cualquiera de los compuestos antemencionados
donde los microagregados tienen una dimensión principal
promedio mayor de 5 micrones.

25

1.0.13. Cualquiera de los compuestos antemencionados
donde los microagregados tienen una dimensión principal
promedio mayor de 20 micrones.

1.0.14. Cualquiera de los compuestos antemencionados
30 donde los microagregados tienen una dimensión principal
promedio de 5 micrones a 30 micrones.

000080

1.0.15. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde los microagregados tienen una dimensión principal promedio de 10 micrones a 25 micrones.

5

1.0.16. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde los microagregados tienen forma generalmente esférica y una dimensión principal de 20 micrones.

10

1.0.17. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde los microagregados son agregados de partículas de óxido de cinc con un polisorbato y un éter de celulosa.

15

1.0.18. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde las partículas de un metal, sal metálica u óxido metálico esencialmente no solubles, por ejemplo, óxido de cinc, tienen un diámetro principal promedio de 0.1 - 10 micrones, por ejemplo, 0.2 - 2 micrones, por ejemplo, alrededor de 1 micrón.

20

1.0.19. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde las partículas de un metal, sal metálica u óxido metálico esencialmente no solubles tienen un área de superficie promedio de 0.1 - 10 m²/g, por ejemplo, 0.5 - 5 m²/g, por ejemplo, alrededor de 1.4 m²/g.

25

1.0.20. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde las partículas de metal, sal metálica u óxido metálico esencialmente no solubles tienen una dimensión principal

000081

promedio de 1 micrón y un área de superficie promedio de 1.4 m²/g.

1.0.21. Cualquiera de los compuestos antemencionados,
5 donde el polímero se disuelve en saliva al ser utilizado,
pero es estable con compuestos encontrados en formulaciones
de cuido oral, tales como pasta dental, por ejemplo,
glicerina, sorbitol y pequeñas cantidades de agua.

10 1.0.22. Cualquiera de los compuestos antemencionados
donde el polímero se encuentra presente en el microagregado
en un porcentaje de materia seca de 25 a 50%.

1.0.23. Cualquiera de los compuestos anteriores donde
15 las partículas de metal, sal metálica u óxido metálico
esencialmente no soluble se encuentran en el compuesto en un
porcentaje de materia seca de 40 a 60%.

1.0.24. Cualquiera de las composiciones anteriores que
20 comprende adicionalmente un portador no polímero.

1.0.25. Cualquiera de los compuestos antemencionados
donde el microagregado comprende un portador no polímero que
es propilenglicol, presente en el microagregado en un
25 porcentaje de materia seca de 5 a 15%.

1.0.26. Cualquiera de los compuestos antemencionados
donde el microagregado comprende

a. Polímero soluble en agua, por ejemplo, éteres de celulosa, por ejemplo, HPMC, por ejemplo, una mezcla de HPMC de bajo y alto peso molecular, 30-45%

5 b. Partículas de metal, sal metálica u óxido metálico esencialmente no solubles, por ejemplo, partículas de óxido de cinc, por ejemplo, 40-60%

10 c. Opcionalmente, un portador no polímero, por ejemplo, propilenglicol, por ejemplo, 5-15%

d. Tensioactivo no polar, por ejemplo, polisorbato, por ejemplo, polisorbato 80, por ejemplo, 0.5-1%.

15

e. Opcionalmente, un agente antiespumante, por ejemplo, una emulsión de silicona, por ejemplo, .01-.02%

20

1.0.27. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde el material de cinc se encuentra presente en una cantidad eficaz para retrasar, inhibir o controlar la formación de placa con el uso regular.

25

1.0.28. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde los microagregados se encuentran presentes en una cantidad de 0.1% en peso a 10% en peso del peso total de la composición, 1% en peso a 7.5% en peso del peso total de la composición, por ejemplo, 1 o 1.5% en peso, 3.75% en peso, 5% en peso o 7.5% en peso del peso total de la composición.

30

1.0.29. Un compuesto obtenido o que se puede obtener mediante la combinación de ingredientes tal como se establece en cualquiera de los compuestos anteriores.

5

La invención también proporciona composiciones de cuidado oral, por ejemplo,

1.1.1. Una composición de cuidado oral que comprende
10 los compuestos tal como se describen en cualquiera de los compuestos antemencionados.

1.1.2. Cualquiera de las composiciones
antemencionadas que comprende adicionalmente un material
15 abrasivo.

1.1.3. La composición inmediatamente precedente donde el material abrasivo se selecciona de bicarbonato de sodio, fosfato de calcio (por ejemplo, dihidrato de fosfato
20 dicálcico), sulfato de calcio, carbonato de calcio precipitado, sílice (por ejemplo, sílice hidratada), óxido de hierro, óxido de aluminio, perlita, partículas plásticas, por ejemplo, polietileno, y combinaciones de ellos.

25 1.1.4. Cualquiera de las composiciones antemencionadas que comprende adicionalmente una cantidad eficaz de un agente antibacteriano.

1.1.5. La composición inmediatamente precedente donde
30 el agente antibacteriano se selecciona de éter difenilo halogenado (por ejemplo, triclosán), extractos herbales y

000084

aceites esenciales (por ejemplo, extracto de romero, extracto de té, extracto de magnolia, timol, mentol, eucaliptol, geraniol, carvacrol, citral, hinoquitiol, catecol, metilsalicilato, galato de epigalocatequina, epigalocatequina, ácido gálico, extracto miswak, extracto de espinocervical de mar), antisépticos de bisguanida (por ejemplo, clorhexidina, alexidina o octenidina), compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de benzalconio, cloruro de tetradecilpiridinio (TPC), cloruro de N-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC)), antisépticos fenólicos, hexetidina, octenidina, sanguinarina, yoduro de povidona, delmopinol, salifluor, iones metálicos diferentes al cinc (por ejemplo, sales de estaño, sales de cobre, sales de hierro), sanguinarina, propóleos y agentes oxigenantes (por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peroxicarbonato o peroxiborato de sodio amortiguado), ácido ftálico y sus sales, ácido monopertálico y sus sales y ésteres, estearato ascorbilo, sarcosina de oleoil, sulfato de alquilo, sulfosuccinato de dioctilo, salicilanilida, bromuro de domifeno, delmopinol, octapinol y otros derivados de piperidino, preparaciones de nicina, sales de clorito; y mezclas de cualquiera de los antemencionados.

1.1.6. La composición inmediatamente precedente donde el agente antibacteriano es triclosán.

1.1.7. Cualquiera de las composiciones antemencionadas que comprende arginina en forma libre o de sal oralmente aceptable, por ejemplo, clorhidrato de arginina o bicarbonato de arginina.

000085

1.1.8. Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende adicionalmente una sal de fluoruro soluble.

5 1.1.9. La composición inmediatamente precedente, donde la sal de fluoruro soluble seleccionada de fluoruro de estaño, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato de sodio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluoruro de amina (por ejemplo, N'-
10 octadeciltrimetilendiamina-N,N,N'- tris(2-etanol)-difluorhídrico), fluoruro de amonio, fluoruro de titanio, hexafluorosulfato y combinaciones de ellos.

1.1.10. Cualquiera de las dos composiciones
15 inmediatamente precedentes, donde la sal de fluoruro está presente en una cantidad de 0.1% en peso a 2% en peso del peso total de la composición, por ej., 1.1% en peso de la composición.

20 1.1.11. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenden adicionalmente un agente antisarro que no contiene cinc, por ej., un polifosfato, por ej., pirofosfato, tripolifosfato o hexametafosfato, por ej., en forma de sal de sodio.

25

1.1.12. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende al menos un tensioactivo.

1.1.13. Cualquiera de las composiciones precedentes
30 que comprende al menos un tensioactivo que se selecciona de

000086

lauril sulfato de sodio, cocamidopropil betaína y combinaciones de estos.

1.1.14. Cualquiera de las composiciones precedentes
5 que comprende un tensioactivo aniónico, por ej., que se selecciona de lauril sulfato de sodio, lauret sulfato de sodio y combinaciones de estos.

1.1.15. Cualquiera de las composiciones precedentes
10 que comprende lauril sulfato de sodio en una cantidad de 0.5 - 3% en peso de la composición.

1.1.16. Cualquiera de las composiciones precedentes
15 que comprende al menos un humectante.

1.1.17. Cualquiera de las composiciones precedentes
que comprende al menos un humectante que se selecciona de glicerina, sorbitol y combinaciones de estos.

20 1.1.18. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenden al menos un polímero portador líquido, por ej., que se selecciona de polietilenglicoles, copolímeros polivinil metil éter - ácido maleico, polisacáridos (por ej.,
25 derivados de celulosa, por ejemplo, carboximetilcelulosa o gomas polisacáridas, por ejemplo, goma xantana o carragenano); y combinaciones de estos.

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

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

1.1.21. Cualquiera de las composiciones precedentes
5 que comprende agua.

1.1.22. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende un compuesto antiinflamatorio, por ej., un inhibidor de al menos uno de los factores proinflamatorios
10 del huésped que se seleccionan de metaloproteinasas de la matriz (MMP), ciclooxigenasas (COX), PGE2, interleucina 1 (IL-1), enzima convertidora de IL-1 β (ICE), factor de crecimiento transformante β 1 (TGF- β 1), óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), hialuronidasa, catepsinas, factor nuclear
15 kappa B (NF- κ B) y cinasa asociada al receptor de IL-1 (IRAK), por ej., que se seleccionan de aspirina, ketorolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, aspirina, ketoprofeno, piroxicam, ácido meclofenámico, ácido nordihidroguayarático y mezclas de estos.

20

1.1.23. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende un antioxidante, por ej., que se selecciona del grupo que consiste en coenzima Q10, PQQ, Vitamina C, Vitamina E, Vitamina A, anetol-ditiotiona, y mezclas de ellos.

25

1.1.24. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende triclosán.

1.1.25. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende triclosán en una cantidad de 0.01 a 1
30 porcentaje en peso del peso total de la composición.

000088

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

5

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

1.1.28. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende un agente blanqueador que se selecciona de un activo blanqueador que se selecciona del grupo que consiste en peróxidos, cloritos metálicos, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos, hipocloritos y combinaciones de estos.

15

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

20
25

1.1.30. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende adicionalmente una fuente de calcio y fosfato que se selecciona de (i) complejos de calcio y vidrio, por ej., fosfosilicatos de sodio y calcio, y (ii) complejos de

30

000089

calcio y proteína, por ej., fosfopéptido de caseína-fosfato de calcio amorfo.

5 1.1.31. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende adicionalmente una sal de calcio soluble, por ej., que se selecciona de sulfato de calcio, cloruro de calcio, nitrato de calcio, acetato de calcio, lactato de calcio y combinaciones de estos.

10 1.1.32. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende adicionalmente un agente que interfiere con o previene la unión a bacterias, por ej., solbrol o quitosán.

15 1.1.33. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende adicionalmente una sal de potasio fisiológicamente aceptable, por ej., nitrato de potasio, citrato de potasio o cloruro de potasio, en una cantidad eficaz para reducir la sensibilidad dentinaria.

20

1.1.34. Cualquiera de las composiciones precedentes eficaces tras la aplicación en la cavidad oral, por ej., mediante el cepillado, para (i) reducir o inhibir la formación de caries dentales, (ii) reducir, reparar o inhibir
25 las lesiones del esmalte previas a las caries, por ej., como se detectó mediante fluorescencia cuantitativa inducida por luz (QLF) o detección eléctrica de las caries (ECM), (iii) reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes, (iv) reducir la
30 hipersensibilidad de los dientes, (v) reducir o inhibir la gingivitis, (vi) promover la curación de úlceras o cortes en

000090

la boca, (vii) reducir los niveles de las bacterias que producen ácidos, (viii) aumentar los niveles relativos de bacterias arginolíticas, (ix) inhibir la formación de biopelículas microbianas en la cavidad oral, (x) aumentar y/o
5 mantener el pH de la placa en niveles de al menos pH 5.5 luego de la prueba de azúcar, (xi) reducir la acumulación de placa, (xii) reducir la boca seca, (xiii) limpiar los dientes y la cavidad oral, (xiv) reducir la erosión, (xv) blanquear los dientes y/o (xvi) inmunizar los dientes contra bacterias
10 cariogénicas.

1.1.35. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende adicionalmente un agente antiespumante.

1.1.36. Cualquiera de las composiciones
15 antemencionadas, donde la composición es una pasta de dientes.

1.1.37. Cualquiera de los compuestos antemencionados donde la composición es una pasta de dientes, que comprende
20 adicional y opcionalmente uno o más de uno o más de agua, abrasivos, tensioactivos, agentes espumantes, vitaminas, polímeros, enzimas, humectantes, espesantes, agentes antimicrobianos, conservantes, saborizantes, colorantes y/o combinaciones de estos.

25

1.1.38. Cualquiera de los Compuestos antemencionados que es una pasta de dientes que comprende microagregados que comprenden partículas de óxido de cinc, donde los aglomerados tienen una dimensión principal de 5 a 50 micrones, las
30 partículas individuales tienen una dimensión principal

promedio de 1 micrón, con un área de superficie promedio de 1.4 m²/g, y los polímeros que recubren los microagregados han sido aplicados mediante secado por atomización y comprenden hidroxipropilmetilcelulosa.

5

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

10

La invención también proporciona métodos, por ej.,

1.2.1. Un método para retrasar la acumulación de sarro y/o placa dental que comprende poner en contacto las superficies orales con compuestos que comprenden microagregados de partículas estabilizadas con tensioactivos y recubiertas con polímeros de un metal, sal metálica u óxido metálico esencialmente no soluble, por ej., usando cualquiera de las composiciones antemencionadas 1.0 et seq., por ej., mediante el cepillado de los dientes y encías con una
15
20 composición que comprende los microagregados.

1.2.2. Un método para (i) reducir o inhibir la formación de caries dentales, (ii) reducir, reparar o inhibir las lesiones del esmalte previas a las caries, por ej., como
25 se detectó mediante fluorescencia cuantitativa inducida por luz (QLF) o detección eléctrica de las caries (ECM), (iii) reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización de los dientes, (iv) reducir la hipersensibilidad de los dientes, (v) reducir o inhibir la
30 gingivitis, (vi) promover la curación de úlceras o cortes en

006092

la boca, (vii) reducir los niveles de las bacterias que producen ácidos, (viii) aumentar los niveles relativos de bacterias arginolíticas, (ix) inhibir la formación de biopelículas microbianas en la cavidad oral, (x) aumentar y/o
5 mantener el pH de la placa en niveles de al menos pH 5.5 luego de la prueba de azúcar, (xi) reducir la acumulación de placa, (xii) reducir la boca seca, (xiii) limpiar los dientes y la cavidad oral, (xiv) reducir la erosión, (xv) blanquear los dientes y/o (xvi) inmunizar los dientes contra bacterias
10 cariogénicas,

que comprende poner en contacto las superficies orales con compuestos que comprenden microagregados de partículas estabilizadas con tensioactivos y recubiertas con polímeros
15 de un metal, sal metálica u óxido metálico esencialmente no soluble, por ej., usando cualquiera de las Composiciones antemencionadas 1.0 et seq.

1.2.3. Un método de producción de microagregados que
20 comprende partículas estabilizadas con tensioactivo, recubiertas con polímeros de un metal, sal metálica y óxido metálico sustancialmente no solubles que comprende mezclar los ingredientes como se describe anteriormente, por ejemplo, mediante la mezcla de los siguientes ingredientes

25

a. polímero soluble en agua, por ejemplo, éteres de celulosa, por ejemplo, HPMC, por ejemplo, una mezcla de HPMC de bajo y alto peso molecular, 30-45%;

30

b. Partículas de metal, sal metálica u óxido metálico

000093

sustancialmente no solubles, por ejemplo, partículas de óxido de zinc, por ejemplo, 40-60%;

c. Tensioactivo no polar, por ejemplo, polisorbato, por
5 ejemplo, polisorbato 80, por ejemplo, 0.5-1%;

d. Opcionalmente, un portador no polímero, por ejemplo, propilenglicol, por ejemplo, 5-15%;

10 e. Opcionalmente, un agente antiespumante, por ejemplo, una emulsión de silicona, por ejemplo, .01-.02% con un solvente o portador adecuado, por ejemplo, agua y/o etanol;

secar por atomización la mezcla; y

15

recuperar los microagregados así obtenidos.

También se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una composición de
20 acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10 para uso en el retardo de la acumulación de placa dental y/o sarro.

En una modalidad, las partículas de metal, sal metálica
25 y óxido metálico sustancialmente no solubles, por ejemplo, polvo de óxido de zinc, se mezclan con diversas soluciones de recubrimiento usando agitación continua para formar suspensiones homogéneas adecuadas para bombeo y atomización. La solución de recubrimiento puede contener polímeros, co-
30 solventes, tensioactivos, agentes dispersantes, sales u otros

000094

aditivos para ajustar el rendimiento.

Polímeros: Generalmente los polímeros útiles en el recubrimiento de agregados de partículas de zinc incluyen cualquiera de los polímeros típicamente útiles en composiciones de cuidado oral, tal como se comentó anteriormente. En una modalidad, se prefieren los polímeros mucoadhesivos, dado que pueden extender el tiempo de contacto efectivo entre las partículas y los tejidos orales. Por ejemplo, los microagregados pueden utilizar polímeros hidrofílicos o hidrogeles. En las clases más extensas de polímeros hidrofílicos, aquellos que contienen grupos carboxílicos exhiben las mejores propiedades mucoadhesivas, polivinilpirrolidona (PVP), metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa de sodio (SCMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) y otros derivados de la celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Los hidrogeles son la clase de biomaterial polimérico que se hincha al absorber agua, por lo que interactúan mediante adhesión a la mucosa que cubre el epitelio, es decir, un grupo aniónico - Carbopol, poliacrilatos y sus modificaciones reticuladas; un grupo catiónico - quitosano y sus derivados; o un grupo neutro.- Eudragit, NE30D, etc.

Por lo tanto, las composiciones de cuidado oral de la invención pueden comprender uno o más polímeros, tales como polietilenglicoles, copolímeros de polivinil metil éter / ácido maleico, polisacáridos (por ejemplo, derivados de la celulosa, por ejemplo, carboximetilcelulosa, o gomas polisacáridas, por ejemplo, goma xantana o carragenanos).

000095

Pueden proporcionarse polímeros ácidos, por ejemplo, geles de poliacrilato, en forma de sus ácidos libres o sales de amonio o metales alcalinos solubles en agua parcial o totalmente neutralizados (por ejemplo, potasio y sodio). Algunas
5 modalidades incluyen 1:4 a 4:1 copolímeros de anhídrido o ácido maleico con otro monómero no insaturado polimerizable con etileno, por ejemplo, metilviniléter (metoxietileno) con un peso molecular (PM) de 30,000 a 1,000,000. Estos copolímeros se encuentran disponibles, por ejemplo, como
10 Gantrez AN 139 (PM 500,000), AN 119 (PM 250,000) y S-97 de grado farmacéutico (PM 70,000), de GAF Chemicals Corporation.

Otros polímeros operativos incluyen aquellos tales como los copolímeros 1:1 de anhídrido maleico con acrilato de
15 etilo, metacrilato de hidroxietilo, N-vinil-2-pirrolidona o etileno, este último se encuentra disponible, por ejemplo, como Monsanto EMA N°. 1103 PM 10,000 y EMA grado 61, y copolímeros 1:1 de ácido acrílico con metacrilato de hidroxietilo o metilo, acrilato de metilo o etilo, isobutil
20 vinil éter o N-vinil-2-pirrolidona.

Generalmente, los adecuados son aquellos ácidos carboxílicos insaturados de olefina o etileno polimerizados que contienen un enlace doble olefínico carbono-carbono
25 activado y al menos un grupo carboxilo, es decir, un ácido con un doble enlace olefínico que funciona adecuadamente en la polimerización debido a su presencia en la molécula de monómero ya sea en posición alfa-beta respecto a un grupo carboxilo o como parte de un grupo metileno terminal. Los
30 anhídridos y ácidos acrílico, metacrílico, etacrílico, alfa-

000096

cloroacrílico, crotónico, beta-acriloxi propiónico, sórbico, alfa-cloro asórbico, cinámico, beta-estearil acrílico, mucónico, itacónico, citracónico, mesacónico, glutacónico, aconítico, alfa-fenilacrílico, 2-bencil acrílico, 2-
5 ciclohexilacrílico, angélico, umbélico, fumárico, maleico son ejemplos de tales ácidos. Otros monómeros olefínicos diferentes copolimerizables con tales monómeros carboxílicos incluyen vinilacetato, cloruro de vinilo, meleato de dimetilo y similares. Los copolímeros contienen suficientes grupos de
10 sales carboxílicas para ser solubles en agua.

Una clase adicional de agentes poliméricos incluye una composición que contiene homopolímeros de acrilamidas sustituidas y/u homopolímeros de ácidos sulfónicos
15 insaturados y sales de ellos, en particular donde los polímeros se basan en ácidos sulfónicos insaturados seleccionados de ácidos sulfónicos de acrilamidoalcanos tales como ácido sulfónico de 2-acrilamida 2 metilpropano con un peso molecular de 1,000 a 2,000,000 descrito en la patente
20 estadounidense N°. 4,842,847, 27 de junio de 1989, Zahid, que se incorpora en la presente mediante esta referencia.

Otra clase útil de agentes poliméricos incluye poliaminoácidos, particularmente aquellos que contienen
25 proporciones de aminoácidos de superficie aniónica activos tales como ácido aspártico, ácido glutámico y fosfoserina, tal como se divulgan en la patente estadounidense N°. 4,866,161, Sikes et ál., que se incorpora a la presente mediante esta referencia.

Los polímeros útiles incluyen polímeros hidrofílicos e hidrofóbicos. En algunas modalidades, el polímero es soluble en un solvente, tal como agua. Es deseable un polímero soluble en agua que se disuelve durante la exposición al agua y la aplicación de una fuerza física durante su uso (tal como durante el cepillado o restregar los dientes con un cepillo o almohadilla). En algunas modalidades, el polímero no es soluble en agua pero se fracciona en ella por ser dispersible, es decir, el polímero se fracciona en pequeños fragmentos como resultado de la aplicación de una fuerza mecánica o de cizallamiento. En algunas modalidades un polímero no es soluble pero es hinchable. En los casos en los que el polímero no se fracciona totalmente durante su uso, puede ser un polímero hidrofóbico o un polímero hidrofílico estable en agua tal como determinados tipos de celulosa, por ejemplo, papel. Los ejemplos de útiles se describen en las patentes estadounidenses N°. 4,713,243, Schiraldi et ál., 6,419,903, 6,419,906, 6,514,483, Xu, y 6,669,929, Boyd et ál.; publicaciones de patentes estadounidenses N°. 2004/0126332, 2004/0136924 y 2004/0042976, Boyd et ál. y 2004/0062724, Moro et ál.

Preferentemente, los polímeros se seleccionan para proporcionar al menos uno de los siguientes: (1) una estabilidad de micropartículas en el portador deseada, (2) una tasa de desintegración de polímeros deseada durante el uso de la composición o (3) una tasa de exposición de partículas deseada durante el uso de la composición.

En modalidades preferidas, el recubrimiento de polímero

000098

es soluble en agua y comprende, por ejemplo, un polímero soluble en agua, un polímero dispersable en agua o un polímero no soluble en agua con un relleno soluble en agua opcional. Las cantidades relativas de polímero no soluble en agua, polímero soluble en agua o relleno soluble en agua opcional pueden ser seleccionadas para que liberen una cantidad de ingrediente activo proporcional a la vigorosidad o extensión de uso de la composición, por ejemplo, al cepillar, restregar u otra acción mecánica durante el uso de la composición acuosa.

En una modalidad particular, el polímero soluble en agua es un polímero de éter de celulosa tal como hidroxialquil alquilcelulosa, que incluye hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) comercialmente disponible en Dow Chemical Company de Midland, Mich., Estados Unidos de América, como los productos METHOCEL®, que incluyen, por ejemplo, METHOCEL® E5, METHOCEL® E5 LV, METHOCEL® E50, METHOCEL® E15 y METHOCEL® K100, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa (CMC) y mezclas de ellos. Otros polímeros útiles incluyen polivinilpirrolidona (PVP), que puede tener un peso molecular promedio en peso de 100,000 o más y de hasta 1.5 millones, acetato de vinilo, copolímeros de acetato de vinilo-polivinilpirrolidona tales como KOLLIDON® VA64 (disponible en BASF, 60:40 en peso de vinilpirrolidona) y PLASDONE® S630 PVP (disponible en International Specialty Products, Wayne, N.J., Estados Unidos de América, 60:40 en peso de vinilpirrolidona:acetato de vinilo), copolímeros de injerto de óxido de etileno de PVA

000099

tales como KOLLICOAT® IR (disponible en BASF, 75% en peso de PVA, 25% en peso de injerto de polietilenglicol, alcohol polivinílico (PVA), acrilatos y ácido poliacrílico, que incluye polímero de poliacrilato, polímero de poliacrilato

5 reticulado, ácido poliacrílico reticulado (por ejemplo, CARBOPOL®), polímeros de vinilcaprolactama/acrilato de sodio, metacrilatos, copolímero de ácido maleico-éter maleico de polivinilalquilo (por ejemplo, GANTREZ®), copolímeros de

10 acrilamido-2-metilpropano sulfonato), terpolímeros de monómeros de ácido sulfónico de acrilometil propilo/metilacrilato/estireno, polímeros de fosfonato-estireno, polietilenfosfonato, polibutenfosfonato, poliestireno, polivinilfosfonatos, polialquilenos, óxidos de

15 polialquilenos, que incluyen óxido de polietileno, es decir, polietilenglicol y polímero de carboxivinilo. Tal como lo comprenderá un experto en la técnica, la película puede comprender además derivados, copolímeros y mezclas adicionales de tales polímeros.

20

El polímero puede comprender una mezcla de polímeros solubles y no solubles en agua, siempre que las partículas se liberen con la aplicación. Los polímeros útiles insolubles en agua incluyen polímeros solubles en al menos un solvente

25 orgánico, por ejemplo, copolímeros de acrílicos (donde no se ha neutralizado la funcionalidad del ácido carboxílico), polivinilpirrolidona reticulada, por ejemplo, KOLLIDON® CL o CL-M disponible en BASF, polivinilacetato (PVAc), determinados derivados de la celulosa tales como acetato de

30 celulosa, nitrato de celulosa, alquilcelulosas tales como

000100

etilcelulosa, butilcelulosa e isopropilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, goma laca, copolímeros de acetato de vinilo-etileno, homopolímeros de acetato de vinilo, polímeros de silicona (por ejemplo, dimetilsilicona),
 5 polimetilmetacrilato (PMMA), polímeros insolubles en solventes orgánicos, tales como celulosa, polietileno, polipropileno, poliésteres, poliuretano y nailon, goma natural o sintética y mezclas de ellos. Un ejemplo de un copolímero formador de películas adecuado es LUVIMER® 30E,
 10 una solución 30% en peso en etanol de un copolímero de acrilato de terc-butilo/acrilato de etilo/ácido metacrílico comercialmente disponible en BASF (Florham Park, N.J., Estados Unidos de América). Es posible preparar los polímeros no solubles en agua como dispersiones (por ejemplo, mediante
 15 polimerización en emulsión) y pueden estabilizarse con emulsificantes adecuados. Una emulsión de PVAc útil, por ejemplo, es KOLLICOAT® SR 30D, una dispersión de 30% en peso de PVAc en agua estabilizada con 2.7% en peso de PVP y 0.3% de lauril sulfato de sodio. Un ejemplo de dispersión de
 20 copolímero acrílico es KOLLICOAT® EMM 30D, una dispersión de 30% en peso de un copolímero acrilato de etilo: metacrilato de metilo (proporción en peso de acrilato de etilo a metacrilato de metilo de aproximadamente 2 a 1) con un peso molecular promedio informado de 800,000 disponible en BASF.

25

Otros polímeros o rellenos solubles en agua útiles incluyen, de modo no taxativo, gomas naturales tales como alginato de sodio, carragenanos, goma xantana, goma acacia, goma arábiga, goma guar, pululano, agar agar, quitina,
 30 quitosano, pectina, goma karaya, zeína, hordeína, oliadina,

000117

goma garrofín, tragacanto y otros polisacáridos; almidones tales como maltodextrina, amilosa, almidón con alto contenido de amilosa, almidón de maíz, almidón de papa, almidón de arroz, almidón de tapioca, almidón de guisantes, almidón de boniato, almidón de cebada, almidón de trigo, almidón de maíz ceroso, almidón modificado (por ejemplo, almidón de alto contenido de amilosa hidroxipropilado), dextrina, levana, elsinan y gluten; y proteínas tales como colágeno, aislado de proteína de suero, caseína, proteína de leche, proteína de soja, queratina y gelatina. El polímero de recubrimiento puede incluir adicionalmente rellenos dispersibles o hinchables tales como almidón modificado, ésteres de alginato, sales de iones divalentes o multivalentes de alginatos.

15

Ejemplos adicionales no taxativos de polímeros insolubles en agua incluyen acetato de celulosa, nitrato de celulosa, copolímeros de acetato de etileno-vinilo, homopolímeros de acetato de vinilo, etilcelulosa, butilcelulosa, isopropilcelulosa, goma laca, polímero de silicona hidrofóbico (por ejemplo, dimetilsilicona), PMMA (polimetil metacrilato), ftalato de acetato de celulosa y goma natural o sintética; polímeros insolubles en solventes orgánicos, tales como celulosa, polietileno, polipropileno, poliésteres, poliuretano y nailon.

25

En una composición acuosa, las cantidades relativas de polímero soluble en agua y polímero no soluble y/o parcialmente soluble en agua en el recubrimiento del polímero son preferentemente tales que el recubrimiento es estable en

30

000102

almacenamiento en una composición acuosa pero se desintegra al usar la composición. En diversas modalidades, el recubrimiento incluye una cantidad de polímero soluble en agua de 0.1% a 90%, 1% a 80%, 5% a 70%, 9% a 50% o 10% a 40% en peso del recubrimiento. Además de los polímeros solubles en agua, o en lugar de ellos, el recubrimiento puede incluir polímeros parcialmente insolubles en agua o polímeros que hinchables en agua en cantidades de 0.1% a 50% en peso del recubrimiento, preferentemente de 1% a 10% en peso. En varias modalidades, un método para estabilizar recubrimientos hidrofílicos en un ambiente de portador acuoso emplea materiales solubles y no solubles en agua en el recubrimiento que están equilibrados para alcanzar estabilidad mientras se almacenan en el portador del producto, pero que se desintegran al ser utilizados y liberan el ingrediente activo allí contenido.

Al preparar la solución de recubrimiento, deben seleccionarse los solventes y cosolventes adecuados para los polímeros seleccionados de acuerdo con la información de conocimiento general en la técnica, para producir una solución que forme películas fluida a la temperatura de trabajo.

Preferentemente, los tensioactivos utilizados para estabilizar las partículas en los microagregados son tensioactivos no polares o cualquier tensioactivo capaz de inhibir la agregación de las partículas antes de la formación de los microagregados o luego de la aplicación. Por lo tanto, polímeros adecuados incluyen, por ejemplo, éster de acilo

graso de polioxietilen-sorbitán, un éter graso de polioxietilen-sorbitán, un éster de monoacillo graso de polihidroxietileno, un éster de diacilo graso de polihidroxietileno o un éter graso de polihidroxietileno, y
5 mezclas de ellos, por ejemplo, monooleatos de sorbitán polioxietileno (por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65 o polisorbato 80, por ejemplo, polisorbato 80, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno(20), por ejemplo, Tween 80), así como
10 succinatos de alfa tocoferol polietilenglicol (TPGS, por ejemplo, succinato de D-alfa-tocoferol PEG 1000), y mezclas de cualquiera de los antemencionados.

Formulaciones para cuidado oral: Es posible formular
15 los microagregados de la invención en composiciones para el cuidado oral de acuerdo con métodos conocidos. En particular se prefiere una pasta dental que contiene los microagregados.

Fuentes de ión fluoruro: Adicionalmente, las
20 composiciones de cuidado oral pueden incluir una o más fuentes de iones fluoruro, por ejemplo, sales de fluoruro solubles. Es posible emplear una amplia variedad de materiales productores de iones fluoruro como fuentes de fluoruro soluble en las composiciones presentes. Se pueden
25 encontrar ejemplos de materiales que proporcionan iones fluoruro en la patente estadounidense N°. 3,535,421, Briner et ál.; la patente estadounidense N°. 4,885,155, Parran, Jr. et ál. y la patente estadounidense N°. 3,678,154, Widder et ál., incorporadas en la presente mediante esta referencia.

Fuentes representativas de iones fluoruro incluyen, de modo no taxativo, fluoruro de estaño, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato de sodio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluoruro de amina, fluoruro de amonio y combinaciones de ellos. En determinadas modalidades la fuente de iones fluoruro incluye fluoruro de estaño, fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio, así como mezclas de ellos.

En determinadas modalidades, la composición de cuidado oral de la invención puede incluir también una fuente de iones fluoruro o ingredientes que proporcionan flúor en cantidades suficientes para proporcionar 25 ppm a 25,000 ppm de iones fluoruro, generalmente al menos 500 ppm, por ejemplo, 500 a 2000 ppm, por ejemplo, 1000 a 1600 ppm, por ejemplo, 1450 ppm. El nivel adecuado de fluoruro dependerá de la aplicación particular. Normalmente, una pasta dental para uso general tendría 1000 a 1500 ppm y una pasta dental pediátrica tendría un poco menos. Un dentífrico o recubrimiento para aplicación profesional podría tener tanto como 5,000 o incluso 25,000 ppm de fluoruro.

Las fuentes de iones fluoruro pueden agregarse a las composiciones de la invención a un nivel de 0.01% en peso a 10% en peso en una modalidad o de 0.03% en peso a 5% en peso, y en otra modalidad de 0.1% en peso a 1% en peso, en peso de la composición en otra modalidad. Los pesos de las sales de fluoruro que proporcionan el nivel apropiado de iones fluoruro obviamente variarán en función del peso del contraión en la sal.

000105

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

5

Abrasivos: Los microagregados de la invención pueden incorporarse en un dentífrico junto con materiales abrasivos, por ejemplo, carbonato de calcio natural, carbonato de calcio precipitado, abrasivo de fosfato de calcio, por ej., fosfato tricálcico ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) o dihidrato de fosfato dicálcico ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, también denominada a veces en la presente como DiCal) o pirofosfato de calcio y/o abrasivos de sílice tal como sílices precipitadas que tienen un tamaño de partícula promedio de hasta 20 μm , tal como Zeodent 115®, comercializado por J. M. Huber, metafosfato de sodio, metafosfato de potasio, silicato de aluminio, alúmina calcinada, bentonita u otros materiales silíceos o combinaciones de estos.

20

Agentes espumantes: Las composiciones de cuidado oral de la invención también pueden incluir un agente para aumentar la cantidad de espuma que se produce cuando se cepilla la cavidad oral. Los ejemplos ilustrativos de agentes que aumentan la cantidad de espuma incluyen, de modo no taxativo, polioxietileno y ciertos polímeros incluyendo, de modo no taxativo, polímeros alginatos. El polioxietileno puede aumentar la cantidad de espuma y el espesor de la espuma generada por el componente portador de cuidado oral de la presente invención. El polioxietileno también es comúnmente conocido como polietilenglicol ("PEG") u óxido de

30

000106

polietileno. Los polioxietilenos adecuados para esta invención tendrán un peso molecular de 200,000 a 7,000,000. En una modalidad el peso molecular será de 600,000 a 2,000,000 y en otra modalidad de 800,000 a 1,000,000. Polyox® es el nombre comercial del polioxietileno de alto peso molecular producido por Union Carbide. El polioxietileno puede estar presente en una cantidad de 1% a 90%, en una modalidad de 5% a 50% y en otra modalidad de 10% a 20% en peso del componente portador de cuidado oral de las composiciones de cuidado oral de la presente invención. La dosificación del agente espumante en la composición de cuidado oral (es decir, una dosis única) es de 0.01 a 0.9% en peso, de 0.05 a 0.5% en peso, y en otra modalidad de 0.1 a 0.2% en peso.

Tensioactivos: Otro agente opcionalmente incluido en la composición de cuidado oral de la invención es un tensioactivo o una mezcla de tensioactivos compatibles. Los tensioactivos adecuados son aquellos que son razonablemente estables a través de un extenso rango de pH, por ejemplo, tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos o zwitteriónicos. Los tensioactivos se describen más detalladamente, por ejemplo, en la patente estadounidense N° 3,959,458, Agricola et ál.; patente estadounidense N° 3,937,807, Haefele; y patente estadounidense N° 4,051,234, Gieske et ál., las cuales se incorporan a la presente mediante esta referencia.

En determinadas modalidades, los tensioactivos aniónicos útiles en la presente incluyen sales de alquil

000107

sulfatos solubles en agua que tienen de 10 a 18 átomos de carbono en el radical alquilo y las sales solubles en agua de monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos que tienen de 10 a 18 átomos de carbono. Lauril sulfato de sodio, lauroil sarcosinato de sodio y sulfonatos sódicos de monoglicéridos de coco son ejemplos de tensioactivos aniónicos de este tipo. También se pueden utilizar mezclas de tensioactivos aniónicos.

10 En otra modalidad, los tensioactivos catiónicos útiles en la presente pueden definirse ampliamente como derivados de compuestos de amonio cuaternario alifático que tienen una cadena larga de alquilo que contiene de 8 a 18 átomos de carbono tales como cloruro de lauril trimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de 15 di-isobutil fenoxi etil dimetil bencil amonio, nitrito de alquiltrimetilamonio de coco, fluoruro de cetilpiridinio y mezclas de estos.

20 Los tensioactivos catiónicos ilustrativos son los fluoruros de amonio cuaternario se describen en la patente estadounidense N° 3,535,421, Briner et ál., la cual se incorpora a la presente mediante esta referencia. Determinados tensioactivos catiónicos también pueden actuar 25 como germicidas en las composiciones.

Los tensioactivos no iónicos ilustrativos que se pueden usar en las composiciones de la invención pueden ser ampliamente definidos como compuestos producidos por la condensación de grupos de óxido de alquilenos (de naturaleza 30 hidrofílica) con un compuesto hidrofóbico orgánico que puede

ser de naturaleza alifática o alquilaromática. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos adecuados incluyen, de modo no taxativo, los Pluronic, condensados de óxido de polietileno de alquil fenoles, productos derivados de la condensación de
5 óxido de etileno con el producto de la reacción del óxido de propileno y etilendiamina, condensados de óxido de etileno de alcoholes alifáticos, óxidos de amina terciaria de cadena larga, óxidos de fosfina terciaria de cadena larga, dialquil sulfóxidos de cadena larga y mezclas de dichos materiales.

10

En determinadas modalidades, los tensioactivos zwitteriónicos sintéticos útiles en la presente invención pueden describirse ampliamente como derivados de compuestos de amonio, fosfonio y sulfonio cuarterarios alifáticos, en
15 los cuales los radicales alifáticos pueden ser de cadena lineal o ramificada y donde uno de los sustituyentes alifáticos contiene de 8 a 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo aniónico que mejora la solubilidad en agua, por ej., carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato.
20 Los ejemplos ilustrativos de los tensioactivos adecuados para incluirlos en la composición incluyen, de modo no taxativo, alquil sulfato de sodio, lauroil sarcosinato de sodio, cocoamidopropil betaína y polisorbato 20, y combinaciones de estos. En una modalidad particular, la composición de la
25 invención comprende un tensioactivo aniónico, por ej., lauril sulfato de sodio.

El tensioactivo o las mezclas de tensioactivos compatibles pueden estar presentes en las composiciones de la
30 presente invención en 0.1% a 5.0%, en otra modalidad 0.3% a

000109

3.0% y en otra modalidad 0.5% a 2.0% en peso de la composición total.

Agentes saborizantes: Las composiciones de cuidado oral de la invención también pueden incluir un agente saborizante. Los agentes saborizantes que se usan en la práctica de la presente invención incluyen, de modo no taxativo, aceites esenciales así como también varios aldehídos, ésteres, alcoholes saborizantes u otros materiales similares. Los ejemplos de aceites esenciales incluyen aceites de hierbabuena, menta, gaulteria, sasafrás, clavo de olor, salvia, eucaliptus, mejorana, canela, limón, lima, pomelo y naranja. También son útiles como dichos químicos tales como mentol, carvona y anetol. Determinadas modalidades emplean los aceites de hierbabuena y de menta.

El agente saborizante se incorpora en la composición oral a una concentración de 0.1 a 5% en peso y de 0.5 a 1.5% en peso. La dosificación del agente saborizante en la dosis de composición de cuidado oral (es decir, una dosis única) es de 0.001 a 0.05% en peso y en otra modalidad de 0.005 a 0.015% en peso.

Agentes quelantes: Las composiciones de cuidado oral de la invención también pueden incluir opcionalmente uno o más agentes quelantes capaces de formar los complejos de calcio que se encuentran en las paredes celulares de las bacterias. La unión de este calcio debilita la pared celular bacteriana y aumenta la lisis bacteriana.

Otro grupo de agentes adecuados para su uso como agentes quelantes en la presente invención son los pirofosfatos solubles. Las sales de pirofosfatos usadas en las composiciones presentes pueden ser cualquiera de las sales de pirofosfatos de metales alcalinos. En determinadas modalidades, las sales incluyen un tetra pirofosfato de metales alcalinos, pirofosfato diácido de metales dialcalinos, pirofosfato monoácido de metales trialcalinos y mezclas de estos, donde los metales alcalinos son sodio o potasio. Las sales son útiles en sus ambas formas, hidratadas y deshidratadas. Una cantidad eficaz de sal de pirofosfato útil en la composición presente es generalmente suficiente para proporcionar al menos 1.0% en peso de iones de pirofosfato, 1.5% en peso a 6% en peso, 3.5% en peso a 6% en peso de dichos iones.

Agentes espesantes: Al preparar composiciones de cuidado oral, a veces es necesario agregar algún material espesante para proporcionar una consistencia deseable o para estabilizar o mejorar el rendimiento de la formulación. En determinadas modalidades, los agentes espesantes son polímeros de carboxivinilo, carragenano, hidroxietil celulosa y sales solubles en agua de éteres de celulosa, tales como carboximetil celulosa de sodio y carboximetil hidroxietil celulosa de sodio. También pueden incorporarse gomas naturales tales como goma kayara, goma arábica y goma tragacanto. Se puede usar silicato de magnesio y aluminio coloidal o sílice finamente dividida como componente de la composición espesante para mejorar adicionalmente la textura de la composición. En determinadas modalidades, los agentes

000111

espesantes se usan en una cantidad de 0.5% a 5.0% en peso de la composición total.

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

25 Agua: También puede haber agua en las composiciones
orales de la invención. El agua empleada en la preparación de
composiciones orales comerciales debe estar desionizada y
libre de impurezas orgánicas. El agua comúnmente compone el
equilibrio de las composiciones e incluye de 10% a 90%, de
30 20% a 60% o de 10% a 30% en peso de las composiciones orales.

Esta cantidad de agua incluye el agua libre que se agrega más esa cantidad que se introduce con otros materiales tal como con sorbitol o cualquier componente de la invención.

5 Humectantes: Dentro de determinadas modalidades de las composiciones orales, también es deseable incorporar un humectante para prevenir que la composición se endurezca tras la exposición al aire. Determinados humectantes también pueden conferirle la dulzura o el sabor deseados a las
10 composiciones dentífricas. El humectante, en una base de humectante puro, generalmente incluye de 15% a 70% en una modalidad o de 30% a 65% en otra modalidad en peso de la composición dentífrica. Los humectantes adecuados incluyen alcoholes polihídricos comestibles tales como glicerina,
15 sorbitol, xilitol, propilenglicol así como también otros polioles y mezclas de estos humectantes. Se pueden usar mezclas de glicerina y sorbitol, en determinadas modalidades, como el componente humectante de las composiciones de pasta de dientes de la presente.

20

Además de los componentes descritos anteriormente, las modalidades de esta invención pueden contener una variedad de ingredientes dentífricos opcionales, algunos de los cuales se describen a continuación. Los ingredientes opcionales
25 incluyen, de modo no taxativo, adhesivos, agentes espumantes, agentes saborizantes, agentes endulzantes, agentes antiplaca adicionales, abrasivos y agentes colorantes. Estos y otros componente opcionales se describen adicionalmente en la patente estadounidense N° 5,004,597, Majeti; la patente
30 estadounidense N° 3,959,458, Agricola et ál. y la patente

estadounidense N° 3,937,807, Haefele, todas incorporadas a la presente mediante esta referencia.

Secado por atomización: Las suspensiones de partículas
5 de metal, sal metálica u óxido metálico relativamente no
solubles, por ej., polvo de óxido de cinc, tensioactivo y
polímero de recubrimiento se pasan a través de una secadora
por atomización para generar microagregados secos recubiertos
con polímeros. El secado por atomización es una técnica bien
10 establecida en la industria que es útil para producir
productos particulados secos de flujo libre a partir de
materiales de partida húmedos. Los métodos para utilizar
técnicas de secado por atomización son bien conocidos en la
técnica. En general, los tamaños de partícula producidos
15 están influenciados por el mayor tamaño de partícula presente
en el suministro húmedo y típicamente varían de 1 μm a 50 μm ,
medidos a lo largo de un eje dimensional principal,
frecuentemente una dimensión principal de 5 micrones a 30
micrones; preferentemente una dimensión principal de 10
20 micrones a 25 micrones. Una modalidad preferida contiene
partículas de óxido de cinc recubiertas con polímero y
secadas por atomización que tienen forma generalmente
esférica y una dimensión principal de 20 micrones.

25 Además, como con la mayoría de las partículas, los
tamaños de partícula resultantes variarán en una distribución
de tamaño de partícula. La distribución del tamaño de
partícula obtenido frecuentemente es unimodal, sin embargo,
también pueden ocurrir distribuciones bimodales o
30 polimodales, en las cuales se encuentran presentes más de una

clase de tamaño representativo dentro del material resultante. Típicamente, las partículas más grandes representativas de la población son más grandes que 5 μm a lo largo de un eje o diámetro principal. Preferentemente, el tamaño de los microagregados varía entre alrededor de 5 μm y 50 μm .

Un experto en la técnica conoce la técnica y se encuentran disponibles las descripciones de procesos útiles, por ejemplo, en US 6,368,586, mencionada anteriormente, que también proporciona descripciones informativas de vías alternativas para producir partículas terminadas de flujo libre que contienen óxido de metal y polímero, la cual se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia como si estuviera establecida por completo en la presente.

000115

EJEMPLO

Las formulaciones se preparan de acuerdo con el Procedimiento de mezclado en las proporciones identificadas 5 en la siguiente Tabla 1.

TABLA 1

Muestra #	1		2		3		4		5	
tamaño del lote	120		120		150		120		120	
	% (% seco)	gramo	% (% seco)	gramo	% (% seco)	gramo	% (% seco)	gramo	% (% seco)	gramo
HPMC E5	6.33 (17.39)	7.59	9.03 (28.89)	10.84	3.01 (8.28)	4.52	9.03 (24.83)	10.84	3.01 (9.63)	3.61
HPMC E50	5.71 (15.69)	6.85	3.01 (9.63)	3.61	9.03 (24.83)	13.55	3.01 (8.28)	3.61	9.03 (28.89)	10.84
ZnO	18.89 (51.96)	22.67	18.89 (60.46)	22.67	18.89 (51.95)	28.34	18.89 (51.95)	22.67	18.89 (60.46)	22.67
PG	5.12 (14.08)	6.14	0 (0)	0	5.12 (14.08)	7.68	5.12 (14.08)	6.14	0 (0)	0
Tween80	0.31 (0.85)	0.37	0.31 (0.99)	0.37	0.31 (0.85)	0.46	0.31 (0.85)	0.37	0.31 (0.99)	0.37
FG-10	0.01 (0.02)	0.01	0.01 (0.03)	0.01	0.01 (0.02)	0.01	0.01 (0.02)	0.01	0.01 (0.03)	0.01
EtOH	5.63	6.75	5.63	6.76	5.63	8.45	5.63	6.76	5.63	6.76
Agua	58.01	69.61	58.01	75.74	58.01	87	58.01	69.6	58.01	75.74
Total	100		100		100		100		100	

000116

Se elaboran formulaciones adicionales usando los ingredientes como se indica en la Tabla 2:

TABLA 2

5

Muestra #		8		9	
tamaño del lote		120		120	
		% (% seco)	gramo	% (% seco)	gramo
HPMC E5		12.03 (33.09)	14.44	15.46 (42.52)	18.55
HPMC E50		0 (0)	0	0 (0)	0
ZnO		18.89 (51.96)	22.67	15.46 (42.52)	18.56
PG		5.12 (14.08)	6.14	5.12 (14.08)	6.14
Tween80		0.31 (0.85)	0.37	0.31 (0.85)	0.371
FG-10		0.01 (0.02)	0.01	0.01 (0.02)	0.0099
EtOH		5.63	6.75	5.63	6.75
Agua		58.01	69.61	58.01	69.61
Total		100	120	100	120
EtOH/H2O(5.63/58)			60		60
Viscosidad			430		600
Rendimiento			43%		50%

Los nombres abreviados de los ingredientes que aparecen en las tablas precedentes se refieren a los ingredientes específicos identificados aquí. HPMC E5 =

hidroxipropilmetilcelulosa E5, HPMC E50 =
 hidroxipropilmetilcelulosa E50, ZnO = polvo de óxido de cinc,
 diámetro de partícula promedio 1 micrón, PG = Propilenglicol,
 Tween 80 = tensioactivo polisorbato (disponible de ICI
 5 Americas Inc.), FG-10 = emulsión antiespuma (disponible de
 Dow Corning), EtOH = Etanol.

Procedimiento de mezclado:

10 HPMC E5, HPMC E50, PG y Tween 80 se disolvieron en
 agua. El polvo de ZnO se agrega a los ingredientes húmedos,
 seguido por etanol. Se mezclaron los materiales hasta que se
 observó una mezcla homogénea.

15 Procedimiento de secado por atomización

Las formulaciones resultantes húmedas se colocan en una
 secadora por atomización Buchi B-290, configurada con
 temperatura de entrada = 170 °C, temperatura de salida = 99 -
 20 100 °C, aspirado = 100%, flujo de aire = 40, velocidad de
 alimentación = 30% (7.2 mL/min).

El material secado por atomización obtenido se observó
 usando un microscopio electrónico de barrido y contenía una
 25 distribución de partícula bimodal que consistía en partículas
 esféricas de ZnO recubiertas con polímero de ~20 µm de
 diámetro y partículas de forma irregular de polímero seco con
 una dimensión principal de ~5 µm.

Se colocaron pequeñas cantidades de Muestras 1-6 de material secado por atomización en un portaobjetos de vidrio. Se agregaron 50 μ L de glicerina/agua (1:4) a cada portaobjetos. La viscosidad de glicerina/agua fue de 1.76 cp/mPa*s. Las partículas se observaron bajo el microscopio (magnificación de 4x). Se registró el tiempo en el que cada muestra se desintegró más rápido y también el tiempo cuando la desintegración estaba 50%, 75%, 90% y 99% completa. Los tiempos se registran en la TABLA 3.

TABLA 3

ID de la muestra	Relación E5/E50	velocidad de disolución más alta	50% disuel-to	75% disuel-to	90% disuel-to	99% disuel-to
	Minutos					
#1	1.11	1.5		3	5	11
#2	1.11	1.83	3	4.5	6.5	11
#3	0.33	1.58	2.83	5	12	30
#4	3	1	1.33	2.5	5	6.33
#5	3	1.25	2	3.25	5	6
#6	0.33	1.67	3.33	6.5	15	24

Método de absorción

5

VITRO-SKIN® es un sustrato de prueba que imita de manera eficaz las propiedades de la superficie de la piel humana. Contiene componentes de proteínas y lípidos optimizados y está diseñado de manera que tiene topografía, pH, tensión superficial crítica y resistencia iónica similares a la piel humana. Vitro-Skin se corta en cuadrados del mismo tamaño de los discos HAP (12.4 x 12.4 mm = ½ x ½ pulgada). Las muestras se enjuagan tres veces con hexanos y luego se incuban durante la noche en 1 mL de saliva a 37 °C (cada medida en triplicado). Se preparan dos suspensiones en agua desionizada que contienen suspensión al 1% de ZnO secado por atomización y suspensión al 0.5% de polvo de ZnO, respectivamente. Se aspiró saliva de los tubos con Vitro-Skin. Se agrega una alícuota de 2 mL de suspensión de ZnO en cada tubo. La suspensión se aspira de los tubos y se enjuaga

10

15

20

con 5 mL de agua (vórtex 1x10 seg.). Los tubos se enjuagan con 5 mL de agua (vórtex 1x10 seg.). Las muestras de Vitro Skin se transfieren a un tubo nuevo y se enjuagan mediante vórtex en 1 mL de HCl (1 Molar) durante 30 segundos. Se
5 agregan los 4 mL de agua desionizada y se deja asentar durante 2 horas, ocasionalmente agitando mediante vórtex. La solución luego se analiza mediante espectrometría atómica para medir la concentración de cinc. La cantidad de absorción de ZnO en las muestras se mide en una base de
10 microgramo/lámina y los resultados se muestran en la TABLA 4.

TABLA 4

ID de la muestra	µg de ZnO por lámina	Promedio	Desv. Est.
polvo de ZnO 1	122.4795	107.7	13.8
polvo de ZnO 2	95.15808		
polvo de ZnO 3	105.4269		
ZnO secado por atomización 1	183.5947	181.4	18.6
ZnO secado por atomización 2	161.8123		
ZnO secado por atomización 3	198.8424		

La absorción de ZnO en Vitro Skin es un modelo de
15 dentífrico líquido simplificado. El polvo de ZnO secado por atomización es sorprendentemente más eficaz en términos de absorción de ZnO en VitroSkin.

Prueba de eficacia in vitro

Se analiza la eficacia de las muestras y se clasifican según la inhibición de la zona microbiana El polvo de ZnO secado por atomización tuvo mejor rendimiento que el polvo de
5 ZnO sin tratar.

SE REIVINDICA LO SIGUIENTE:

1. Un compuesto que comprende un microagregado de
5 partículas estabilizadas de tensioactivo, recubiertas con
polímero de un metal, sal metálica y óxido metálico
sustancialmente no soluble, en donde el polímero es un
polímero soluble en agua o una mezcla de polímeros solubles
en agua.

10

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde el
polímero comprende hidroxipropilmetilcelulosa.

3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1
15 - 2, en donde el tensioactivo es un tensioactivo no iónico.

4. El compuesto de la reivindicación 3, donde el
tensioactivo no iónico se selecciona del grupo que consiste
de éster de acilo graso de polioxietilen-sorbitán, un éter
20 graso de polioxietilen-sorbitán, un éster de monoacilo graso
de polihidroxietileno, un éster de diacilo graso de
polihidroxietileno o un éter graso de polihidroxietileno.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4,
25 en donde el tensioactivo comprende polisorbato 80.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1
- 5, en donde los microagregados promedian desde 5 micrones
hasta 50 micrones en su dimensión principal.

30

006123

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde los microagregados se forman mediante secado por atomización de la mezcla que comprende partículas de óxido de zinc, tensioactivo y polímero soluble en agua.

5

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en donde los microagregados comprenden partículas de óxido de zinc recubiertas con un polímero de éter de celulosa, están en forma generalmente esférica, y promedian 20 micrones en su dimensión principal.

10

9. Una composición de cuidado oral que comprende una pluralidad de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8.

15

10. La composición de la reivindicación 9, en donde la composición es una pasta de dientes.

20

11. El método para retrasar la acumulación de placa dental y/o sarro que comprende poner en contacto las superficies orales con una pluralidad de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8.

25

12. El método de elaboración de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, que comprende

mezclar un polímero de recubrimiento y un metal, sal metálica u óxido metálico sustancialmente no soluble y un tensioactivo, opcionalmente junto con un portador no polímero

000124

y/o un agente antiespumante, en un solvente o portador adecuado,

secar por atomización la mezcla; y

5

recuperar el compuesto obtenido de esta manera,

donde el polímero es un polímero soluble en agua o una mezcla de polímeros solubles en agua.

10

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10 para ser utilizada con el fin de retrasar la acumulación de placa dental y/o

15 sarro.

COLOMBIA

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

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

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

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

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

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

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

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

an organization existing under the laws of

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

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

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

Granted and signed at Piscataway, NJ USA

on this 17 day of January of 2013


Michael F. Morgan - Associate Patent Counsel
Firma / signature

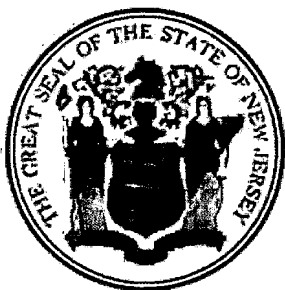
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

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



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

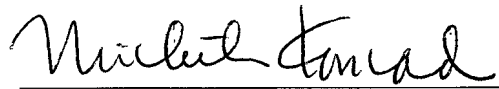
Certificate Number: 127601586

Verify this certificate at

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

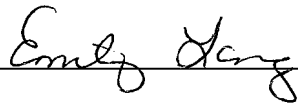
006127

I, Michele Konrad, of COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, do hereby declare that the copy attached hereto is a true photocopy of the assignment of International Patent Application PCT/US2010/055764 filed November 8, 2010.



Michele Konrad
Senior Legal Assistant - Patent
Colgate-Palmolive Company

Subscribed and sworn to
Before me this 26 day
of February 2013

x 

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

000128

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, Steven Miller, Guofeng Xu, Lin Fei, Ying Yang and Stanislav Jaracz (below referred to as ASSIGNORS), residing, respectively, as set forth hereinafter, have made an invention for which application for Letters Patent was filed in the United States Patent and Trademark Office Receiving Office as International Application Serial No. PCT/US2010/055764, filed November 8, 2010, naming the ASSIGNOR(S) as inventor(s), and entitled **ORAL COMPOSITION CONTAINING MICROAGGREGATES**; and

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

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

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

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

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

This Assignment is effective as of: November 8, 2010.
(date of filing)

000129

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 5th day of Nov 2010.

Steven Miller
Steven Miller

EMILY R. RHODEN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 7/28/2015

Address: 66 Sycamore Lane
Skillman, New Jersey 08558
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 5th day of November 2010, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Emily R. Rhoden
NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 1 day of November 2010.

Guofeng Xu
Guofeng Xu

EMILY R. RHODEN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 7/28/2015

Address: 40 Silvers Lane
Plainsboro, New Jersey 08536
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 1st day of November 2010, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Emily R. Rhoden
NOTARY PUBLIC

000120

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 3 day of

November 2010

Lin Fei

EMILY R. RHODEN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 7/28/2015

Address: 91 Stillwell Rd.
Kendall Park, New Jersey 08824
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 3rd day of November 2010 before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Emily R. Rhoden
NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 2nd day of

Nov. 2010

Ying Yang

EMILY R. RHODEN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 7/28/2015

Address: 49 Chesapeake Rd.
Monmouth Junction, New Jersey 08852
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 2nd day of November 2010 before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Emily R. Rhoden
NOTARY PUBLIC

000131

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 1 day of
November 2010.

Stanislav Jaracz
Stanislav Jaracz

EMILY R. RHODEN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 7/28/2015

Address: 22 Heather Drive
Somerset, New Jersey 08873
United States of America



State of New Jersey
County of Middlesex

On this 1st day of November 2010 before me, a Notary
Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above
signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing
instrument in my presence.

Emily R. Rhoden
NOTARY PUBLIC

000132

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
EMILY LANG
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE:
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
4. PORTA EL SELLO/ESTAMPA DE:
EMILY LANG, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL 4 DE MARZO DE 2013
7. POR Andrew P. Sidamon-Eristoff
Tesorero de Estado
8. NO: A481773
9. SELLO/ETAMPA
10. FIRMA:
(Rúbrica)

Sello redondo que
lee:

EL GRAN SELLO
DEL ESTADO DE
NEW JERSEY

Número de Certificado: 127601586

Verificar este certificado en

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

000133

8853-00-CO-01-OC

Yo, Michele Konrad, de COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, por medio del presente declaro que la copia anexa al presente es una fotocopia fiel de la cesión de la Solicitud de Patente Internacional PCT/US2010/055764 presentada el 8 de Noviembre de 2010.

[Rúbrica] _____
Michele Konrad
Asistente Legal Senior – Patentes
Colgate-Palmolive Company

Suscrito y jurado
Ante mí hoy 26
de febrero de 2013

x [Rúbrica] _____

EMILY LANG
NOTARIO PUBLICO
ESTADO DE NEW JERSEY
MI COMISION VENCE EL 30 DE NOVIEMBRE DE 2013

000134

CESION

CONSIDERANDO QUE, NOSOTROS, **Steven Miller, Guofeng Xu, Lin Fei, Ying Yang y Stanislav Jaracz** (a continuación referidos como los CEDENTES), con domicilio, respectivamente, como se establece de aquí en adelante, hemos hecho una invención para la cual la Solicitud para Título de Patente de los Estados Unidos fue presentada en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos en la Oficina de Recepción Internacional para la Solicitud Internacional No. PCT/US2010/055764 presentada el 8 de Noviembre de 2010, mencionando al CEDENTE (S) como inventor(es), y titulada, **COMPOSICION ORAL QUE CONTIENE MICROAGREGADOS**, y

CONSIDERANDO QUE, Colgate-Palmolive Company, una corporación debidamente organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América y con oficinas y lugar de negocios en 300 Park Avenue, New York, New York 10022, y oficinas y lugar de negocios en 909 River Road, Piscataway, New Jersey 08854 (a continuación referido como "CESIONARIO"), está deseoso de obtener todo derecho, título e interés en y para la invención antes mencionada y solicitud de Patente así como derechos de patente correspondientes a nivel mundial;

AHORA, POR LO TANTO, conforme a una consideración buena y valiosa, cuya recepción y suficiencia se reconocen por medio del presente, el CEDENTE(S), por la presente vende, cede y transfiere al CESIONARIO, el completo y exclusivo derecho, título e interés en y para la invención antes mencionada, la Solicitud de Patente Internacional antes mencionada y todas las solicitudes de Patente extranjeras correspondientes, todas las solicitudes de Patente de los Estados Unidos divisionales, de continuación, continuación-en-parte, reexpedición, reexaminación, y cualesquiera adicionales, mismas que reclamen prioridad a la Solicitud Internacional antes mencionada, y todos los Títulos de Patente o derechos comparables que se expidan sobre la misma en los Estados Unidos y en todos los Países extranjeros, junto con los derechos de prioridad bajo la Convención Internacional para la Protección de Propiedad

Industrial, Convención Interamericana relacionada con Patentes, Diseños y Modelos Industriales, y cualquier otro acuerdo internacional al cual se adhieran los Estados Unidos de América, y el CEDENTE(S) por la presente autoriza y solicita al Comisionado de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos y todas las Oficinas de Patente Extranjeras a expedir todos los Títulos de Patente o derechos comparables en cualquier solicitud como se mencionó anteriormente al CESIONARIO, o a sus sucesores, asignados o representantes legales;

EL CEDENTE(S), por la presente conviene que el CEDENTE(S) tiene el completo derecho para conferir el interés total por la presente cedido, y que el CEDENTE(S) no ha ejecutado, y no ejecutará, ningún acuerdo en conflicto con lo presente;

EL CEDENTE(S) acuerda comunicar al CESIONARIO o sus sucesores, asignados, o representantes legales cualquiera y todos los hechos conocidos por ellos o cualquiera de ellos respecto a dicha invención, y sin mayor remuneración para testificar en cualquier proceso legal, firmar todos los documentos legales, ejecutar todas las solicitudes divisionales, de continuación, continuaciones-en-parte, reexpediciones y reexaminaciones, hacer todos los juramentos y generalmente hacer todos los actos legales para ayudar al CESIONARIO o sus sucesores, asignados o representantes legales a obtener y reforzar la protección apropiada de la patente para dicha invención en todos los países y mejorar o perfeccionar el derecho del CESIONARIO en y para la invención y derechos de patente del mismo.

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

Esta Cesión tiene vigencia a partir del 8 de Noviembre de 2010
(fecha de presentación)

Expediente del Apoderado No. 8853-00-OC

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Yo, he puesto mi firma y sello este día 5 de Noviembre de 2010.

[Rúbrica]
Steven Miller

Dirección: 66 Sycamore Lane
Skillman, New Jersey 08558
Estados Unidos de América

EMILY R. RHODEN
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
MI COMISION VENCE EL 28/07/2015

Estado de New Jersey
Condado de Middlesex

En este día 5 de Noviembre de 2010, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y País antes mencionados, personalmente compareció el arriba firmante, sabido por mí que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

[Rúbrica]
NOTARIO PÚBLICO

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Yo, he puesto mi firma y sello este día 1 de Noviembre de 2010.

[Rúbrica]
Guofeng Xu

Dirección: 40 Silvers Lane
Plainsboro, New Jersey 08536
Estados Unidos de América

EMILY R. RHODEN
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
MI COMISION VENCE EL 28/07/2015

Estado de New Jersey
Condado de Middlesex

En este día 1 de Noviembre de 2010, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y País antes mencionados, personalmente compareció el arriba firmante, sabido por mí que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

[Rúbrica]
NOTARIO PÚBLICO

(Hoja 2 de 4)

000137

Expediente del Apoderado No. 8853-00-OC

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Yo, he puesto mi firma y sello este día 3 de Noviembre de 2010.

[Rúbrica]
Lin Fei

Dirección: 91 Stillwell Rd.
Kendall Park, New Jersey 08824
Estados Unidos de América

EMILY R. RHODEN
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
MI COMISION VENCE EL 28/07/2015

Estado de New Jersey
Condado de Middlesex

En este día 3 de Noviembre de 2010, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y País antes mencionados, personalmente compareció el arriba firmante, sabido por mí que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

[Rúbrica]
NOTARIO PÚBLICO

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Yo, he puesto mi firma y sello este día 2 de Noviembre de 2010.

[Rúbrica]
Ying Yang

Dirección: 49 Chesapeake Rd.
Monmouth Junction, New Jersey 08852
Estados Unidos de América

EMILY R. RHODEN
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
MI COMISION VENCE EL 28/07/2015

Estado de New Jersey
Condado de Middlesex

En este día 2 de Noviembre de 2010, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y País antes mencionados, personalmente compareció el arriba firmante, sabido por mí que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

[Rúbrica]
NOTARIO PÚBLICO

(Hoja 3 de 4)

000127

Expediente del Apoderado No. 8853-00-OC

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Yo, he puesto mi firma y sello este día 1 de Noviembre de 2010.

[Rúbrica]
Stanislav Jaracz

Dirección: 22 Heather Drive
Somerset, New Jersey 08873
Estados Unidos de América

EMILY R. RHODEN
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
MI COMISION VENCE EL 28/07/2015

Estado de New Jersey
Condado de Middlesex

En este día 1 de Noviembre de 2010, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y País antes mencionados, personalmente compareció el arriba firmante, sabido por mí que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

[Rúbrica]
NOTARIO PÚBLICO

000139

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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0054057

Bogotá D.C., Junio 05 de 2013 - 15:12:10

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	155835536	05/06/2013	51.930.000.00

*** Conceptos Pagados ***

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

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-138533- -00000-0000

Fecha: 2013-06-07 15:18:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 141

000140

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

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

Junio 5 de 2013 - 15:12:22

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0055160
		Bogotá D.C., Junio 07 de 2013 - 09:51:15

RECIBIDO DE : CLARKE MODET					NI 83.008.643
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	54096	05/06/2013		450.000.00

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

SON: **NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-138533- -00000-0000
Fecha: 2013-06-07 15:18:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 141

000141

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

PI02-F08 (2009-11-18)



No. 13-138533- -00000-0000

Fecha: 2013-06-07 15:18:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 141