

PETITORIO

AS: 104.411


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-062937 - 00000-0000

Fecha: 2007-06-21 17:04:49 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 85

Espa para el archivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: **COLGATE - PALMOLIVE COMPANY**Dirección: 300 Park Avenue, New York, New York 10022,
Estados Unidos de América
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América
Lugar de Constitución: Estados Unidos de AméricaTeléfono:
E-mail:

Fax:

IDENTIFICACIONC.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B - Piso 4,
Bogotá, Colombia.Teléfono: 744-2200
E-mail:

Fax: 742-2200

IDENTIFICACIONC.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)Nombre: **Richard S. ROBINSON; David P. MUSCLE; Richard J. SULLIVAN.**Dirección: 51 Ketchum Road, Belle Mead, New Jersey 08502, Estados Unidos de América;
52 Treetops Circle, Princeton, New Jersey 08540, Estados Unidos de América; 35 Eton
Way, Somerset, New Jersey 08873, Estados Unidos de América. (Respectivamente)

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

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/042047Fecha 18-11-2005Publicación Internacional No. WO 2006/068750 A1Fecha 29-06-20066 Título (54): COMPOSICIÓN CONTRA LAS CARIES PARA EL CUIDADO ORAL CON XILITOL7 Clasificación Internacional (51): A61K8/34; 8/19; 8/21; A61Q11/00

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

21-12-2004

(31) Número de Solicitud

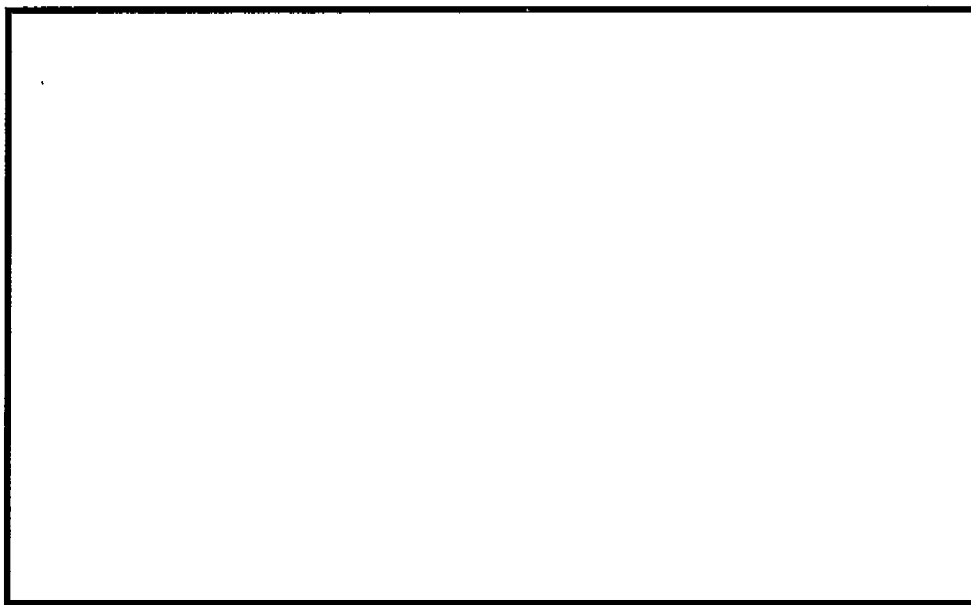
11/020,0109 Comprobante de pago No. 07 - 45.419Fecha 21-06-2007

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

2020-F06 (01-11-15)

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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA: 

C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

P 104.411

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80017608

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 45,419
FECHA : JUNIO 5 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-062937- -00000-0000

Fecha: 2007-06-21 17:04:49 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 85

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36865817	05/06/2007	44,604,000.00

***** C O N C E P T O *****

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

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/US2005/042047 MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

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

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TÍTULO COMPOSICION CONTRA LAS CARIES PARA EL CUIDADO ORAL CON XILITOL

CLASIFICACION

EXPEDIENTE No. FECHA DE SOLICITUD ROLLO MICROFILM

CERTIFICADO No. FECHA DE CONCESION VIGENCIA DESDE HASTA

PRORROGA CAMBIO DE NOMBRE

TRASPASO A

INVENTOR (ES) RICHARD S. ROBINSON, DAVID P. MUSCLE, RICHARD J. SULLIVAN.

OTROS

OFICINA DE COMUNICACIONES

4

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 June 2006 (29.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/068750 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 8/34 (2006.01) A61K 8/19 (2006.01)
A61K 8/21 (2006.01) A61Q 11/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2005/042047

(22) International Filing Date:

18 November 2005 (18.11.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11/020,010 21 December 2004 (21.12.2004) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ROBINSON, Richard, S. [US/US]; 51 Ketchum Road, Belle Mead, New Jersey 08502 (US). MUSCLE, David, P. [US/US]; 52 Treetops Circle, Princeton, New Jersey 08540 (US). SULLIVAN, Richard, J. [US/US]; 35 Eton Way, Somerset, New Jersey 08873 (US).

(74) Agent: BULLOCK, Kristyne, A.; COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, 909 River Road, Piscataway, New Jersey 08855 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every

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

Declarations under Rule 4.17:

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

Published:

- with international search report

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

(54) Title: ANTI-CARIES ORAL CARE COMPOSITION WITH XYLITOL

(57) Abstract: An oral care composition comprises xylitol and a water-soluble calcium salt for caries prevention. Wherein said xylitol and said calcium salt are present in a weight ratio of at least 10:1. Methods of treating and preventing dental caries are also provided.

WO 2006/068750 A1

6

ANTI-CARIES ORAL CARE COMPOSITION WITH XYLITOL

INTRODUCTION

[0001] The present invention relates to oral care compositions, particularly compositions for caries prevention.

[0002] Dental caries are caused by the production of acid by certain bacteria, including *Streptococcus mutans* (hereinafter *S. mutans*). *S. mutans* produces sticky, adhesive glucans and fructans from fermentable sugars, particularly sucrose, which promote the adhesion of bacteria to the oral surfaces. The *S. mutans* may be contained in a dental plaque - the soft material formed of a complex mass of bacteria in a polysaccharide matrix which surrounds the teeth. A cariogenic plaque containing a high proportion of *S. mutans* can often contain 2×10^8 bacteria per mg wet weight and can rapidly convert fermentable sugars (sucrose, glucose, or fructose, for example) to generate enough acid to lower the pH of the plaque to 5.5 or lower.

[0003] Demineralization of enamel occurs in an oral environment having a low pH because the natural equilibrium between hydroxyapatite being dissolved from the enamel of teeth and hydroxyapatite being formed on or in the teeth from substances occurring naturally in the saliva is disrupted. While saliva can reduce the acidity of the oral environment and provide a continuing source of calcium and phosphate to the tooth enamel, which tends to remineralize the enamel and inhibit or reverse the carious process, once the acid attack causes sufficient progression of the demineralization, a full-fledged carious lesion develops. For further discussion,

see U.S. Patent No. 6,136,298, Gaffar, et al., Issued October 24, 2000; U.S. Patent No. 5,378,131 Greenberg, Issued January 3, 1995; and U.S. Patent No. 5,089,255, Gaffar, et al. issued February 18, 1992.

[0004] Current methods of preventing dental caries include fluoride treatments and other anti-cariogenic oral care compositions used as part of a personal or a professional oral care regimen. Other methods include inhibiting acid production by disrupting metabolism of the *S. mutans* to kill the cells. Nonetheless, caries are still a prevalent dental problem.

[0005] Thus, there is an ongoing need to provide anti-cariogenic oral care compositions. It would be desirable to provide an oral care composition that prevents cariogenic conditions and remineralizes demineralized enamel.

SUMMARY

[0006] The present invention relates to oral care compositions comprising xylitol and a water-soluble calcium salt, where the xylitol and the calcium salt are present in a weight ratio of at least about 10:1.

[0007] The present invention also provides methods of preventing or treating dental caries comprising administering a safe and effective amount of an oral care composition to the oral cavity of a subject, the composition comprising xylitol and a water-soluble calcium salt, where the xylitol and the calcium salt are present in a weight ratio of at least about 10:1.

[0008] The present invention also provides oral care compositions comprising xylitol, calcium glycerophosphate and fluoride providing agents in anti-

cariogenic amounts, where the xylitol and calcium glycerophosphate are present in a weight ratio of at least about 10:1.

[0009] It has been discovered that the compositions and methods of this invention afford advantages over anti-carries compositions known in the art. Such advantages include providing an oral care composition highly effective to remineralize demineralized dental surfaces. Further uses, benefits, and embodiments of the present invention are apparent from the description set forth herein.

DETAILED DESCRIPTION

[0010] The following description of the preferred embodiment(s) is merely exemplary in nature and is in no way intended to limit the invention, its application, or uses.

[0011] The following definitions and non-limiting guidelines must be considered in reviewing the description of this invention set forth herein. The headings (such as "Introduction" and "Summary") and sub-headings (such as "Compositions" and "Methods") used herein are intended only for general organization of topics within the disclosure of the invention, and are not intended to limit the disclosure of the invention or any aspect thereof. In particular, subject matter disclosed in the "Introduction" may include aspects of technology within the scope of the invention and may not constitute a recitation of prior art. Subject matter disclosed in the "Summary" is not an exhaustive or complete disclosure of the entire scope of the invention or any embodiments thereof. Classification or discussion of a

material within a section of this specification as having a particular utility (e.g., as being a "system" or "carrier") is made for convenience, and no inference should be drawn that the material must necessarily or solely function in accordance with its classification herein when it is used in any given composition.

[0012] The citation of references herein does not constitute an admission that those references are prior art or have any relevance to the patentability of the invention disclosed herein. Any discussion of the content of references cited in the Introduction is intended merely to provide a general summary of assertions made by the authors of the references, and does not constitute an admission as to the accuracy of the content of such references. All references cited in the Description section of this specification are hereby incorporated by reference in their entirety.

[0013] The description and specific examples, while indicating embodiments of the invention, are intended for purposes of illustration only and are not intended to limit the scope of the invention. Moreover, recitation of multiple embodiments having stated features is not intended to exclude other embodiments having additional features or other embodiments incorporating different combinations the stated of features. Specific Examples are provided for illustrative purposes of how to make and use the compositions and methods of this invention and, unless explicitly stated otherwise, are not intended to be a representation that given embodiments of this invention have, or have not, been made or tested.

[0014] As used herein, the words "preferred" and "preferably" refer to embodiments of the invention that afford certain benefits, under certain circumstances. However, other embodiments may also be preferred, under the

same or other circumstances. Furthermore, the recitation of one or more preferred embodiments does not imply that other embodiments are not useful, and is not intended to exclude other embodiments from the scope of the invention.

[0015] As used herein, the word "include," and its variants, is intended to be non-limiting, such that recitation of items in a list is not to the exclusion of other like items that may also be useful in the materials, compositions, devices, and methods of this invention.

[0016] As referred to herein, all compositional percentages are by weight of the total composition, unless otherwise specified.

[0017] "A" and "an" as used herein indicate "at least one" of the item is present. As used herein, the term "about," when applied to the value for a parameter of a composition or method of this invention, indicates that the calculation or the measurement of the value allows some slight imprecision without having a substantial effect on the chemical or physical attributes of the composition or method. If, for some reason, the imprecision provided by "about" is not otherwise understood in the art with this ordinary meaning, then "about" as used herein indicates a possible variation of up to 5% in the value.

COMPOSITIONS

[0018] The present invention provides oral care compositions and methods for administration or application to, or use with, a human or other animal subject. As referred to herein, an "oral care composition" is any composition that is suitable for administration or application to the oral cavity a human or animal subject

for enhancing the health, hygiene or appearance of the subject, preferably providing such benefits as: the prevention or treatment of a condition or disorder of the teeth, gums, mucosa or other hard or soft tissue of the oral cavity; the prevention or treatment of a systemic condition or disorder; the provision of sensory, decorative, or cosmetic benefits; and combinations thereof. In various preferred embodiments, an oral care composition is not intentionally swallowed, but is rather retained in the oral cavity for a time sufficient to effect the intended utility. Preferably, specific materials and compositions to be used in this invention are, accordingly, pharmaceutically-acceptable. As used herein, "safe and effective amount" or a "pharmaceutically acceptable" or "cosmetically acceptable" component refers to a composition that is suitable for use with humans and/or animals to provide the desired therapeutic, prophylactic, sensory, decorative, or cosmetic benefit without undue adverse side effects (such as toxicity, irritation, and allergic response) commensurate with a reasonable benefit/risk ratio when used in the manner of this invention.

[0019] The present invention provides oral care compositions comprising xylitol and a water-soluble calcium salt which help remineralize demineralized tooth enamel and prevent the development of dental caries.

Xylitol

[0020] Xylitol is a non-cariogenic carbohydrate and has a variety of uses including, but not limited to, a non-cariogenic sweetener, a humectant, and an anti-caries agent. While not intending to be bound by any particular theory, xylitol appears to cause a disturbance in the metabolism of fermentable carbohydrates by

12

S. mutans and thereby decreases plaque formation and reduces plaque adhesion to the pellicle. Also, upon metabolizing xylitol, the toxic metabolite xylitol-5-phosphate forms within the *S. mutans* cells which may interfere with glycolysis energy production and may also involve an energy-consuming futile cycle. The energy consuming cycle kills the *S. mutans* which results in reduced caries. Xylitol may be present in the composition as an anti-caries agent at about 5% to about 20% by weight, preferably from about 8% to about 15% by weight.

Water-Soluble Calcium Salt

[0021] Water-soluble calcium salts include calcium chloride, calcium acetate, calcium butyrate, calcium citrate, calcium lactate, calcium salicylate, and calcium glycerophosphate. Preferably, the salt is readily dissolvable and stays dissolved in water. A preferred calcium salt is calcium glycerophosphate (CGP). While not intending to be bound by any particular theory, CGP is believed to reduce demineralization and/or increase remineralization of tooth enamel. At low pHs caused by a high concentration of *S. mutans* in the plaque, the addition of calcium and phosphate ions provides a buffer that shifts the hydroxyapatite equilibrium towards remineralization. Further benefits of CGP include the ability to initiate remineralization at pH levels as low as 5 and the ability to bind directly to the enamel surface.

[0022] CGP is also known as calcium glycerol phosphate, 1-(dihydrogen phosphate)-1,2,3-propanetriol, calcium salt, 2-(dihydrogen phosphate)-1,2,3-propanetriol, calcium salt (1:1), 1,2,3-propanetriol, 2-(dihydrogen phosphate),

②
13

calcium salt (1:1), and 1,2,3-propanetriol, mono(dihydrogen phosphate), calcium salt (1:1). CGP may exist as a hydrate, including the monohydrate and the dihydrate. CGP also has the forms α -calcium glycerophosphate or β -calcium glycerophosphate. The α -calcium glycerophosphate, β -calcium glycerophosphate, and mixtures thereof may be employed in embodiments of the invention. An α - and β -CGP mixture may have any α -CGP: β -CGP ratio, for example, 80 parts α -CGP to 20 parts β -CGP. CGP may be purchased from NutriScience Innovations, LLC (Fairfield, CT, United States) as calcium glycerophosphate NF-X. In various embodiments, it may be desirable to combine CGP and one or more additional calcium salts having solubility properties different from that of CGP. The different solubilities may provide greater control in the amount and ratios of calcium and/or phosphate ions released in the composition as explained in U.S. Patent No. 6,447,754, Klgerman, et al., issued September 10, 2002.

[0023] The water-soluble calcium salt contains at least about 19% by weight calcium ions. Generally, the water-soluble calcium salt releases from about 100 to about 1,000 ppm of calcium ions into the oral care composition, preferably from about 200 to about 500 ppm. The water-soluble calcium salt is present in the composition at about 0.01% to about 1% by weight, preferably from about 0.08% to about 0.3% by weight.

[0024] The xylitol and the water-soluble calcium salts are present in the composition in a ratio of at least about 10:1 by weight or a molar ratio of at least about 12:1, respectively. In various embodiments, the xylitol and the water-soluble calcium salts may be present at up to about 200:1 by weight or a molar ratio of up

④ 14

to about 240:1, respectively. Preferred ranges of xylitol to water-soluble calcium salt weight ratios include from about 10:1 to about 200:1, preferably from about 25:1 to about 100:1, and more preferably from about 65:1 to about 80:1, respectively.

[0025] The composition may further comprise a fluoride-providing agent or a fluoride-ion source. The fluoride-providing agents are well known as anti-caries agents. The fluoride-providing agents are sufficiently water soluble to release an anti-carious amount of fluoride ions in water or the saliva. Suitable fluoride-providing agents are organic or inorganic.

[0026] Inorganic fluoride ion-providing agents include metal, alkali metal, alkaline earth metal and ammonium salts of fluoride, such as for example potassium fluoride, sodium fluoride, ammonium bifluoride, calcium fluoride, a copper fluoride such as cuprous fluoride, barium fluoride, sodium fluorosilicate, ammonium fluorosilicate, sodium fluoroaluminate, sodium monofluorophosphate, aluminum mono- and di-fluorophosphate, fluorinated sodium calcium pyrophosphate, stannous fluoride, lithium fluoride, cesium fluoride, aluminum fluoride, cupric fluoride, indium fluoride, stannous fluoroaluminate, ferric fluoride, nickel fluoride, palladium fluoride, silver fluoride, zirconium fluoride, and mixtures thereof. Preferred inorganic fluoride ion-providing agents are sodium monofluorophosphate and sodium fluoride.

[0027] Organic fluoride ion-providing agents include hexylamine hydrofluoride, laurylamine hydrofluoride, myristylamine hydrofluoride, decanolamine hydrofluoride, octadecenylamine hydrofluoride, myristoxyamine hydrofluoride, diethylaminoethyloctylamide hydrofluoride, diethanolamineoethylolamide hydrofluoride, diethanolaminopropyl-N'-octadecenylamine dihydrofluoride, 1-ethanol-

2-hexadecylimidazoline dihydrofluoride, octoylethanolamine hydrofluoride, octyltrimethylammonium fluoride, dodecylethyldimethylammonium fluoride, tetraethylammonium fluoride, dilauryldimethylammonium fluoride, δ 8-9 octadecenylbenzyldimethylammonium fluoride, dioctyldiethylammonium fluoride, cyclohexylcetyldimethylammonium fluoride, furfuryllauryldimethylammonium fluoride, phenoxyethylcetyldimethylammonium fluoride, N:N'-tetramethyl-N:N'-dilaurylethylenediammonium difluoride, N-cetylpyridinium fluoride, N:N-dilaurylmorpholinium fluoride, N-myristyl-N-ethylmorpholinium fluoride, N-(octylaminocarbonyl)ethyl)-N-benzyldimethylammonium fluoride, N-(B-hydroxydodecyl)trimethylammonium fluoride, N-phenyl-N-hexadecyldiethylammonium fluoride, N-cyclohexyl-N-octadecyldimethylammonium fluoride, N-(2-carbomethoxyethyl)-N-benzyldimethylammonium fluoride, N-(2-carbocyclohexoxyethyl)-N-myristyldimethylammonium fluoride, N-(2-carbobenzyloxyethyl)-N-dodecyldimethylammonium fluoride, N-[2-(N:N'-dimethylaminocarbonyl)-ethyl]-N-dodecyldiethylammonium fluoride, N-carboxymethyl-N-cicosyldimethylammonium fluoride, olaflur (N'-octadecyltrimethylendiamine-N,N,N'-tris(2-ethanol)-dihydrofluoride), betaine hydrofluoride, sarcosine stannous fluoride, alanine stannous fluoride, glycine potassium fluoride, sarcosine potassium fluoride, glycine hydrofluoride, lysine hydrofluoride, alanine hydrofluoride, betaine zirconium fluoride, and mixtures thereof.

[0028] The fluoride-providing agent is present in an amount sufficient to release between about 200 ppm to 3000 ppm fluoride ion, preferably from about 800

16
16

to about 1500 ppm fluoride ion. The fluoride-providing agent may be present in the composition from about 0.001% to about 3% by weight.

[0029] Embodiments of the present invention may also include preservatives such as parabens, including propyl paraben (propyl parahydroxy benzoate) and methyl paraben, dehydroacetic acid, sorbic acid, sodium benzoate, potassium sorbate, and mixtures thereof. These and other suitable preservatives are disclosed U.S. Patent No. 5,116,602, Robinson, et al., issued May 26, 1991; and U.S. Patent No. 4,431,628, Gaffar, issued February 14, 1984. A preferred mixture comprises methyl paraben and propyl paraben. The preservative is present in the composition at about 0.001% to about 0.2% by weight, preferably from about 0.07% to about 0.12% by weight.

Orally Acceptable Carrier

[0030] As used herein, an "orally acceptable carrier" refers to a material or combination of materials that are safe for use in the compositions of the present invention, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, with which the xylitol and water-soluble calcium salt may be associated while retaining significant efficacy. Preferably, the carrier does not substantially reduce the efficacy of the active materials of the present compositions. Selection of specific carrier components is dependent on the desired product form, including dentifrices, rinses, gels, paints, toothpastes, tooth powders, prophylaxis pastes, lozenges, and gums.

[0031] The term "oral cavity" as referred to herein refers to the cavity from the lips to the epiglottis. The oral cavity comprises "hard tissues" comprising tissues

13
12

such as the teeth and periodontal support and the like, as well as "soft tissues" which comprise tissues such as the gums, the tongue, the surfaces of the buccal cavity, and the like. Within the scope of this application, an "oral surface" includes the hard and soft tissues of the oral cavity.

[0032] In various embodiments, the orally acceptable vehicle used to prepare the oral care composition is aqueous. As recognized by one of skill in the art, the oral compositions of the present invention optionally include other materials, such as for example, anticaries agents, including the fluoride providing agents already described, desensitizing agents, viscosity modifiers, diluents, surface active agents, such as surfactants, emulsifiers, and foam modulators, pH modifying agents, abrasives, humectants, mouth-feel agents, sweetening agents, flavor agents, colorants, preservatives, and combinations thereof. It is understood that while general attributes of each of the above categories of materials may differ, there may be some common attributes and any given material may serve multiple purposes within two or more of such categories of materials. Preferably, the carrier materials are selected for compatibility with other ingredients of the composition.

Mouthrinses

[0033] The term "mouthrinse" in the present invention refers to oral compositions that are substantially liquid in character, such as a mouthwash, spray, or rinse. In such a preparation the orally acceptable vehicle is typically a water-and-alcohol mixture, desirably including a humectant and surfactant as described below. Generally, the weight ratio of water to alcohol is in the range of from about 1:1 to

about 20:1, preferably about 3:1 to 10:1 and more preferably about 5:1 to about 8:1. The total amount of water-alcohol mixture in this type of preparation is typically in the range of from about 70% to about 99.9% by weight of the preparation. In various embodiments, the alcohol is typically ethanol or isopropanol.

[0034] The pH of such liquid and other preparations of the invention is generally in the range of from about 4.5 to about 9. The pH can be controlled with acid (e.g. citric acid or benzoic acid) or base (e.g. sodium hydroxide) or buffered (as with combinations of sodium citrate, benzoate, carbonate, or bicarbonate, disodium hydrogen phosphate, or sodium dihydrogen phosphate, for example).

[0035] An aqueous oral composition of the present invention such as a mouthrinse is prepared using an aqueous vehicle which preferably contains a humectant. The humectant may be a mixture of humectants, such as glycerin and sorbitol, and a polyhydric alcohol such as propylene glycol, butylene glycol, hexylene glycol, and polyethylene glycol. The humectant content is in the range of about 5% to about 40% by weight and preferably about 10% to about 30% by weight.

[0036] Surfactants useful in the present embodiment include anionic, nonionic, and zwitterionic surfactants. The surfactant is present in the aqueous oral compositions of the present invention range from about 0.1% to about 5% by weight, preferably from about 0.6% to about 2.0% by weight.

[0037] The mouthrinse and other liquid compositions (e.g. liquid dentifrice) may include at least one viscosity modifier, useful for example to inhibit settling or separation of ingredients or to promote redispersibility upon agitation of a liquid composition. Any orally acceptable viscosity modifier can be used, including without

limitation mineral oil, petrolatum, clays and organomodified clays, silica and the like. One or more viscosity modifiers are optionally present in a total amount of about 0.01% to about 10%, for example about 0.1% to about 5% by weight of the composition.

Confectionery Compositions

[0038] The term "confectionery composition" as used herein includes within its meaning chewing gum, and orally soluble tablets, beads, lozenges, and films. Saliva dissolves the lozenge, film, or components of the chewable gum product and promotes prolonged contact with oral surfaces. Delivery of the water-soluble calcium salt and xylitol in a lozenge, tablet, bead, or chewing gum form ensures that an adequate dosage of the anti-carries ingredients are delivered to the oral surface when the product is used.

Lozenge/Bead/Tablet

[0039] The orally acceptable vehicle or carrier in a lozenge, bead, or tablet may be a non-carlogenic, solid, water-soluble, polyhydric alcohol (polyol), such as mannitol, xylitol, sorbitol, maltitol, hydrogenated starch hydrozylate, hydrogenated glucose, hydrogenated disaccharides, or hydrogenated polysaccharides, preferably in an amount of about 85% to about 95% by weight of the total composition. Emulsifiers such as glycerin and tableting lubricants, in minor amounts of about 0.1% to 5% by weight, may be incorporated into the tablet, bead, or lozenge formulation to facilitate preparation. Suitable lubricants that may be incorporated as

vegetable oils such as coconut oil, magnesium stearate, aluminum stearate, talc, starch, polyalkylene polyethers such as those under the name CARBOWAX (Dow Chemical, Midland, Michigan, USA). Suitable non-cariogenic gums include kappa carrageenan, carboxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, and the like.

[0040] The lozenge, bead or tablet may optionally be coated with a coating material such as waxes, shellac, carboxymethyl cellulose, polyethylene/maleic anhydride copolymer or kappa carrageenan to further increase the time it takes the tablet or lozenge to dissolve in the mouth. An uncoated tablet or lozenge is slow-dissolving, providing a sustained release rate of active ingredients of about 3 to 5 minutes, depending upon the size of the lozenge.

Chewing Gum

[0041] The chewing gum of the present invention is preferably a sugarless chewing gum containing the xylitol and water-soluble calcium salt. Chewing gum formulations typically contain, in addition to a chewing gum base, one or more plasticizing agents, at least one sweetening agent, and at least one flavoring agent.

[0042] Suitable gum base materials suitable for use in the practice of this invention are well known in the art and include natural or synthetic gum bases or mixtures thereof. Representative natural gums or elastomers include chicle, natural rubber, jelutong, balata, guttapercha, lechi caspi, sorva, guttakay, crown gum, perillo, and mixtures thereof. Representative synthetic gums or elastomers include butadiene-styrene copolymers, polyisobutylene and isobutylene-isoprene copolymers. The gum base is incorporated in the chewing gum product at a

②-25

concentration of about 10% to about 40% and preferably about 20% to about 35% by weight.

[0043] Plasticizing or softening agents commonly used in chewing gum compositions are suitable for use in this invention, including gelatin, waxes, and mixtures thereof in amounts of 0.1% to 5% by weight. A sweetening agent ingredient may be selected from a wide range of materials, and include the same artificial and polyol sweeteners used for the preparation of tablets, beads, and lozenges. Polyol sweeteners such as sorbitol and malitol are present in the chewing gum composition of the present invention in amounts of about 40% to about 80% by weight and preferably about 50% to about 75% by weight. The artificial sweetener is present in the chewing gum composition of the present invention in amounts of about 0.1% to about 2% by weight and preferably about 0.3% to 1% by weight.

Films

[0044] Films of the present invention may be in the form of an orally consumable film, which can include dissolvable films or films having a removable backing, as are known to those of skill in the art. Generally, such film compositions comprise a water soluble or dispersible film forming agent. Non-limiting examples may include water soluble polymers such as polyvinyl pyrrolidone, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxyalkyl celluloses, such as hydroxypropyl cellulose, carboxymethyl cellulose, polyvinyl alcohol, sodium alginate, alginate esters, guar gum, xanthan gum, gelatin, polyethylene oxide, polyethylene glycol, carrageenan, pullulan, locust bean gum as well as water dispersible polymers

such as polyacrylates, carboxyvinyl copolymers, copolymers of methyl methacrylate, and polyacrylic acids. The film may also comprise hydrophobic film forming polymers, either as a removable backing layer, or mixed with a hydrophilic film forming polymer to alter dissolution rates of the film composition. In various embodiments, the film optionally comprises plasticizers, surface active agents, filler, bulking, or viscosity modifying agents, as well as flavor and sweetening components, as are well known in the art.

Dentifrices

[0045] In preferred embodiments of this invention, the oral composition may be a dentifrice. As referred to herein, a "dentifrice" is a composition that is intended for cleaning a hard surface within the oral cavity. Such dentifrices include toothpowder, a dental tablet, toothpaste (dental cream), or gel. In a toothpaste dentifrice, the orally acceptable vehicle may comprise water and humectant each typically in an amount ranging from about 10% to about 80% by weight of the oral composition.

Humectants

[0046] In various embodiments of the present invention, glycerin, propylene glycol, sorbitol, polypropylene glycol and/or polyethylene glycol (e.g., 400-600 average molecular weight) are suitable humectants/carriers. Also advantageous are liquid mixtures of water, glycerin, and sorbitol. In certain embodiments where the carrier is a clear gel and where the refractive index is an important consideration,

23

the composition comprises about 3% to about 30% by weight of water, up to about 70% by weight of glycerin and about 20% to about 80% by weight of sorbitol.

Thickeners

[0047] In various embodiments, toothpastes, creams and gels contain a natural or synthetic thickener or gelling agent, which, other than silica thickeners, include natural and synthetic gums and colloids. In a still further embodiment a composition of the invention comprises at least one thickening agent, useful for example to impart a desired consistency and/or mouth feel to the composition. Any orally acceptable thickening agent can be used, including without limitation carbomers, also known as carboxyvinyl polymers, carrageenans, also known as Irish moss and more particularly λ -carrageenan (iota-carrageenan), cellulosic polymers such as hydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose (CMC) and salts thereof, e.g., CMC sodium, natural gums such as karaya, xanthan, gum arabic and tragacanth, colloidal magnesium aluminum silicate, colloidal silica and the like. One or more thickening agents are optionally present in a total amount of about 0.01% to about 15%, for example about 0.1% to about 10% or about 0.2% to about 5% by weight of the composition.

Surface Active Agents

[0048] Various embodiments of the present invention also comprise a surface active agent, which may function as a surfactant, emulsifier, and/or foam modulator. Surface active agents generally achieve increased prophylactic action,

24
24

by thoroughly dispersing the antibacterial system throughout the oral cavity. Any orally acceptable surfactant, most of which are anionic, nonionic or amphoteric, can be used. Suitable anionic surfactants include without limitation water-soluble salts of C₈₋₂₀ alkyl sulfates, sulfonated monoglycerides of C₈₋₂₀ fatty acids, sarcosinates, taurates and the like. Illustrative examples of these and other classes include sodium lauryl sulfate, sodium coconut monoglyceride sulfonate, sodium lauryl sarcosinate, sodium lauryl isoethionate, sodium laureth carboxylate and sodium dodecyl benzenesulfonate. Suitable nonionic surfactants include without limitation poloxamers, polyoxyethylene sorbitan esters, fatty alcohol ethoxylates, alkylphenol ethoxylates, tertiary amine oxides, tertiary phosphine oxides, dialkyl sulfoxides and the like. Suitable amphoteric surfactants include without limitation derivatives of C₈₋₂₀ aliphatic secondary and tertiary amines having an anionic group such as carboxylate, sulfate, sulfonate, phosphate or phosphonate. A suitable example is cocoamidopropyl betaine. One or more surfactants are optionally present in a total amount of about 0.01% to about 10%, for example about 0.05% to about 5% or about 0.1% to about 2% by weight of the composition.

Foam Modulators

[0049] Foam modulators useful herein include materials operable to increase amount, thickness, or stability of foam generated by the composition (e.g., dentifrice compositions) upon agitation. Any orally acceptable foam modulator can be used, including polyethylene glycols (PEGs), also known as polyoxyethylenes. High molecular weight PEGs are suitable, including those having an average

molecular weight of about 200,000 to about 7,000,000, for example about 500,000 to about 5,000,000 or about 1,000,000 to about 2,500,000. one or more PEGs are optionally present in a total amount of about 0.1% to about 10% by weight, for example about 0.2% to about 5% by weight or about 0.25% to about 2% by weight.

Abrasives

[0050] In various embodiments of the present invention, where the vehicle of the oral care composition is solid or a paste, the oral composition preferably comprises a dentally acceptable abrasive material or polishing agent, which may serve to either polish the tooth enamel or provide a whitening effect. Any orally acceptable abrasive can be used, but type, fineness (particle size) and amount of abrasive should be selected so that tooth enamel is not excessively abraded in normal use of the composition. Suitable abrasives include without limitation silica, for example in the form of silica gel, hydrated silica or precipitated silica, alumina, insoluble phosphates, calcium carbonate, resinous abrasives such as urea-formaldehyde condensation products and the like. Among insoluble phosphates useful as abrasives are orthophosphates, polymetaphosphates and pyrophosphates. Illustrative examples are dicalcium orthophosphate dihydrate, calcium pyrophosphate, β -calcium pyrophosphate, tricalcium phosphate, calcium polymetaphosphate and insoluble sodium polymetaphosphate. One or more abrasives are optionally present in an abrasive effective total amount, typically about 5% to about 70%, for example about 10% to about 50% or about 15% to about 30% by weight of the composition. Average particle size of an abrasive, if present, is

26

74

generally about 0.1 to about 30 μm , for example about 1 to about 20 μm or about 5 to about 15 μm .

Water

[0051] In various embodiments of the present invention, water is also present in the oral composition, as referred to above. Water employed in the preparation of commercially suitable toothpastes, gels, and mouthwashes should preferably be deionized and free of organic impurities. The water is free water which is added, plus that which is introduced with other materials for example, such as that added with sorbitol. Water generally comprises from about 10% to 50%, preferably from about 20% to 40% by weight, of the toothpaste compositions herein. Water is a preferred diluent and in some compositions such as mouthwashes and whitening liquids is commonly accompanied by an alcohol, e.g., ethanol. The weight ratio of water to alcohol in a mouthwash composition is generally about 1:1 to about 20:1, for example about 3:1 to about 20:1 or about 4:1 to about 10:1.

Flavoring Agent

[0052] Flavorants among those useful herein include any material or mixture of materials operable to enhance the taste of the composition. Any orally acceptable natural or synthetic flavorant can be used, such as flavoring oils, flavoring aldehydes, esters, alcohols, similar materials, and combinations thereof. Flavorants include vanillin, sage, marjoram, parsley oil, spearmint oil, cinnamon oil, oil of wintergreen (methyl salicylate), peppermint oil, clove oil, bay oil, anise oil,

22
22

eucahyptus oil, citrus oills, fruit oils and essences including those derived from lemon, orange, llme, grapefruit, apricot, banana, grape, apple, strawberry, cherry, pineapple, etc., bean- and nut-derived flavors such as coffee, cocoa, cola, peanut, almond, etc., adsorbed and encapsulated flavorants, and mixtures thereof. Also encompassed within flavorants herein are ingredients that provide fragrance and/or other sensory effect in the mouth, including cooling or warming effects. Such ingredients include methol, menthyl acetate, menthyl lactate, camphor, eucalyptus oil, eucalyptol, anethole, eugenol, cassia, oxanone, α -irisone, propenyl guaieethol, thymol, linalool, benzaldehyde, cinnamaldehyde, N-ethyl-p-menthan-3-carboxamine, N,2,3-trimethyl-2-isopropylbutanamide, 3-1-menthoxypropane-1,2-diol, cinnamaldehyde glycerol acetal (CGA), methone glycerol acetal (MGA), and mixtures thereof. One or more flavorants are optionally present in a total amount of about 0.01% to about 5% by weight, optionally in various embodiments from about 0.05 to about 2% by weight, from about 0.1% to about 2.5% by weight, and from about 0.1 to about 0.5% by weight.

Sweeteners

[0053] Sweeteners among those useful herein include orally acceptable natural or artificial, nutritive or non-nutritive sweeteners. Such sweeteners include dextrose, polydextrose, sucrose, maltose, dextrin, dried invert sugar, mannose, xylose, ribose, fructose, levulose, galactose, corn syrup (including high fructose corn syrup and corn syrup solids), partially hydrolyzed starch, hydrogenated starch hydrolysate, sorbitol, mannitol, xylitol, maltitol, isomalt, aspartame, neotame,

290

saccharin and salts thereof, sucralose, dipeptide-based intense sweeteners, cyclamates, dihydrochalcones, and mixtures thereof. One or more sweeteners are optionally present in a total amount depending strongly on the particular sweetener(s) selected, but typically at levels of from about 0.005% to about 5% by weight, optionally from about 0.01% to about 1% by weight.

Colorants

[0054] Colorants among those useful herein include pigments, dyes, lakes and agents imparting a particular luster or reflectivity such as pearling agents. In various embodiments, colorants are operable to provide a white or light-colored coating on a dental surface, to act as an indicator of locations on a dental surface that have been effectively contacted by the composition, and/or to modify appearance, in particular color and/or opacity, of the composition to enhance attractiveness to the consumer. Any orally acceptable colorant can be used, including FD&C dyes and pigments, talc, mica, magnesium carbonate, calcium carbonate, magnesium silicate, magnesium aluminum silicate, silica, titanium dioxide, zinc oxide, red, yellow, brown and black iron oxides, ferric ammonium ferrocyanide, manganese violet, ultramarine, titanated mica, bismuth oxychloride, and mixtures thereof. One or more colorants are optionally present in a total amount of about 0.001% to about 20% by weight, for example about 0.01% to about 10% by weight or about 0.1% to about 5% by weight.

29

Humectants

[0055] Humectants useful herein include polyhydric alcohols such as glycerin, sorbitol, xylitol and low molecular weight polyethylene glycols, including those listed above herein. In various embodiments, humectants are operable to prevent hardening of paste or gel compositions upon exposure to air. In various embodiments humectants also function as sweeteners. One or more humectants are optionally present in a total amount of about 1% to about 70% by weight, for example about 2% to about 25% by weight or about 5% to about 15% by weight.

pH Modifying Agents

[0056] pH modifying agents among those useful herein include acidifying agents to lower pH, basifying agents to raise pH, and buffering agents to control pH within a desired range. For example, one or more compounds selected from acidifying, basifying, and buffering agents can be included to provide a pH of about 2 to about 10, or in various embodiments from about 2 to about 8, from about 3 to about 9, from about 4 to about 8, from about 5 to about 7, from about 6 to about 10, and from about 7 to about 9. Any orally acceptable pH modifying agent can be used including, but not limited to, those described above herein. One or more pH modifying agents are optionally present in a total amount effective to maintain the composition in an orally acceptable pH range.

20-30

2

Mouth-feel Agents

[0057] Mouth-feel agents that may be used herein include materials which impart a desirable texture or other feeling during use of the composition. Such agents include bicarbonate salts, which in various embodiments impart a "clean feel" to teeth and gums due to effervescence and release of carbon dioxide. Any orally acceptable bicarbonate can be used, including without limitation alkali metal bicarbonates such as sodium and potassium bicarbonates, ammonium bicarbonate, and mixtures thereof. One or more bicarbonate salts are optionally present in a total amount of 0.1% to about 50%, for example about 1% to about 20% by weight.

Optional Active Materials

[0058] The compositions of the present invention optionally comprise one or more further active material(s), which is operable for the prevention or treatment of a condition or disorder of hard or soft tissue of the oral cavity, the prevention or treatment of a physiological disorder or condition, or to provide a cosmetic benefit. In various embodiments, the active is a "systemic active" which is operable to treat or prevent a disorder which, in whole or in part, is not a disorder of the oral cavity. In various embodiments, the active is an "oral care active" operable to treat or prevent a disorder or provide a cosmetic benefit within the oral cavity (e.g., to the teeth, gingiva or other hard or soft tissue of the oral cavity). Oral care actives among those useful herein include whitening agents, anticaries agents, tartar control agents, periodontal actives, abrasives, breath freshening agents, malodour control agents,

②
31

11
tooth desensitizers, salivary stimulants, antibacterial agents, and combinations thereof. It is understood that while general attributes of each of the above categories of actives may differ, there may be some common attributes and any given material may serve multiple purposes within two or more of such categories of actives.

[0059] Actives useful herein are optionally present in the compositions of the present invention in safe and effective amounts. A "safe and effective" amount of an active is an amount that is sufficient to have the desired therapeutic or prophylactic effect in the human or lower animal subject to whom the active is administered, without undue adverse side effects (such as toxicity, irritation, or allergic response), commensurate with a reasonable benefit/risk ratio when used in the manner of this invention. The specific safe and effective amount of the active will vary with such factors as the particular condition being treated, the physical condition of the subject, the nature of concurrent therapy (if any), the specific active used, the specific dosage form, the carrier employed, and the desired dosage regimen.

[0060] The compositions of the present invention optionally comprise a stannous ion source useful, for example, in helping reduce gingivitis, plaque, calculus, caries or sensitivity. One or more such sources can be present. Suitable stannous ion sources include without limitation stannous fluoride, other stannous halides such as stannous chloride dihydrate, stannous pyrophosphate, organic stannous carboxylate salts such as stannous formate, acetate, gluconate, lactate, tartrate, oxalate, malonate and citrate, stannous ethylene glyoxide and the like. One

27
32

or more stannous ion sources are optionally and illustratively present in a total amount of about 0.01% to about 10%, for example about 0.1% to about 7% or about 1% to about 5% by weight of the composition.

[0061] The compositions of the present invention optionally comprise an antimicrobial (e.g., antibacterial) agent. One or more such agents can be present. Suitable examples include without limitation copper (II) compounds such as copper (II) chloride, fluoride, sulfate and hydroxide, zinc ion sources such as zinc acetate, zinc citrate, zinc gluconate, zinc glycinate, zinc oxide, zinc sulfate and sodium zinc citrate, phthalic acid and salts thereof such as magnesium monopotassium phthalate, hexetidine, octenidine, sanguinarine, benzalkonium chloride, domiphen bromide, alkylpyridinium chlorides such as cetylpyridinium chloride (CPC) (including combinations of CPC with zinc and/or enzymes), tetradecylpyridinium chloride and N-tetradecyl-4-ethylpyridinium chloride, iodine, sulfonamides, bisbiguanides such as alexidine, chlorhexidine and chlorhexidine digluconate, piperidino derivatives such as delmopinol and octapinol, magnolia extract, grapeseed extract, menthol, geraniol, citral, eucalyptol, antibiotics such as augmentin, amoxicillin, tetracycline, doxycycline, minocycline, metronidazole, neomycin, kanamycin and clindamycin, and the like. Other suitable antibacterial agents include non-ionic and anionic antibacterial agents known to one of skill in the art. Example non-ionic antibacterial agents include the substantially water insoluble, noncationic antibacterial agents such as alkylphenoxy phenols; cycloalkyl-phenoxyphenols; 9,10-dihydrophenanthrenol; alkylphenols; cycloalkyl-phenols; phenolic compounds; halogenated carbanilides; halogenated salicylanilides; benzoic esters; halogenated

33

diphenyl ethers, and mixtures thereof. A particularly suitable non-ionic antibacterial agent is a diphenyl ether such as 2,4,4'-trichloro-2'-hydroxydiphenyl ether (Triclosan) and 2,2'-dihydroxy-5,5'-dibromodiphenyl ether. A further illustrative list of useful antibacterial agents is provided in U.S. Patent No. 5,776,435 to Gaffar *et al.*, issued July 7, 1998 incorporated herein by reference. One or more antimicrobial agents are optionally present in an antimicrobial effective total amount, typically about 0.05% to about 10%, for example about 0.1% to about 3% by weight, of the composition.

[0062] The compositions of the present invention optionally comprise an antioxidant. Any orally acceptable antioxidant can be used, including butyrate hydroxyanisole (BHA), butyrate hydroxytoluene (BHT), vitamin A, carotenoids, vitamin E, flavonoids, polyphenols, ascorbic acid, herbal antioxidants, chlorophyll, melatonin, and mixtures thereof.

[0063] The compositions of the present invention optionally comprise a sialogogue or saliva-stimulating agent, useful for example in amelioration of dry mouth. Any orally acceptable saliva stimulating agent can be used, including without limitation food acids such as citric, lactic, malic, succinic, ascorbic, adipic, fumaric, and tartaric acids, and mixtures thereof. One or more saliva stimulating agents are optionally present in a saliva stimulating effective total amount.

[0064] The compositions of the present invention optionally comprise an orally acceptable zinc ion source useful, for example, as an antimicrobial, anticalculus or breath-freshening agent. One or more such sources can be present. Suitable zinc ion sources include without limitation zinc acetate, zinc citrate, zinc gluconate, zinc glycinate, zinc oxide, zinc sulfate, sodium zinc citrate and the like.

34

One or more zinc ion sources are optionally and illustratively present in a total amount of about 0.05% to about 3%, for example about 0.1% to about 1%, by weight of the composition.

[0065] The compositions of the present invention optionally comprise an antiplaque (e.g., plaque disrupting) agent. One or more such agents can be present in an antiplaque effective total amount. Suitable antiplaque agents include without limitation stannous, copper, magnesium and strontium salts, dimethicone copolyols such as cetyl dimethicone copolyol, papain, glucoamylase, glucose oxidase, urea, calcium lactate, calcium glycerophosphate, strontium polyacrylates and chelating agents such as citric and tartaric acids and alkali metal salts thereof.

[0066] The compositions of the present invention optionally comprise an anti-inflammatory agent. One or more such agents can be present in an anti-inflammatory effective total amount. Suitable anti-inflammatory agents include without limitation steroidal agents such as flucinolone and hydrocortisone, and nonsteroidal agents (NSAIDs) such as ketorolac, flurbiprofen, ibuprofen, naproxen, indomethacin, diclofenac, etodolac, indomethacin, sulindac, tolmetin, ketoprofen, fenoprofen, piroxicam, nabumetone, aspirin, diflunisal, meclofenamate, mefenamic acid, oxyphenbutazone and phenylbutazone. One or more anti-inflammatory agents are optionally present in the composition in an anti-inflammatory effective amount.

[0067] The compositions of the present invention optionally comprise an H₂ histamine receptor antagonist. H₂ antagonists useful herein include cimetidine, etintidine, ranitidine, ICIA-5165, tiotidine, ORF-17578, lupititidine, donetidine, famotidine, roxatidine, pifatidine, lamtidine, BL-6548, BMY-25271, zaltidine,

②33

nizatidine, mifentidine, BMY-52368, SKF-94482, BL-6341A, ICI-162846, ramixotidine, Wy-45727, SR-58042, BMY-25405, loxidine, DA-4634, bisfentidine, sufotidine, ebrotidine, HE-30-256, D-16637, FRG-8813, FRG-8701, impromidine, L-643728, HB-408.4, and mixtures thereof.

[0068] The compositions of the present invention optionally comprise a desensitizing, or tooth sensitivity protecting, agent. One or more such agents can be present. Suitable desensitizing agents include without limitation potassium salts such as potassium citrate, potassium tartrate, potassium chloride, potassium sulfate and potassium nitrate. Another suitable desensitizing agent is sodium nitrate. Alternatively or in addition a local or systemic analgesic such as aspirin, codeine, acetaminophen, sodium salicylate or triethanolamine salicylate can be used. One or more desensitizing agents and/or analgesics are optionally present in a desensitizing and/or analgesic effective amount, typically about 0.05% to about 5%, for example about 0.1% to about 3% by weight, of the composition.

[0069] The compositions of the present invention optionally comprise a nutrient. Suitable nutrients include vitamins, minerals, amino acids, and mixtures thereof. Vitamins include Vitamins C and D, thiamine, riboflavin, calcium pantothenate, niacin, folic acid, nicotinamide, pyridoxine, cyanocobalamin, para-aminobenzoic acid, bioflavonoids, and mixtures thereof. Nutritional supplements include amino acids (such as L-tryptophane, L-lysine, methionine, threonine, levocarnitine and L-carnitine), lipotropics (such as choline, inositol, betaine, and linoleic acid), fish oil (including components thereof such as omega-3 (N-3)



polyunsaturated fatty acids, eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid),
coenzyme Q10, and mixtures thereof.



[0070] The compositions of the present invention optionally comprise proteins. Suitable proteins include milk proteins and enzymes such as peroxide-producing enzymes, amylase, plaque-disrupting agents such as papain, glucoamylase, and glucose oxidase.

(27) 3A

3A

METHODS

[0071] Methods are provided to treat or prevent dental caries in a human or animal subject comprising administering a safe and effective amount of an oral care composition to the oral cavity of the subject, the composition comprising: xylitol and a water-soluble calcium salt, wherein the xylitol and the calcium salt are present in a weight ratio of at least about 10:1. As used herein "animal subject" includes higher order non-human mammals such as canines and felines. The oral care composition is contacted with an oral surface of the mammalian subject to thereby provide xylitol and calcium and phosphate ions to promote remineralization and prevent demineralization of the teeth in a highly efficacious manner, without any negative interaction between the xylitol, the water-soluble calcium salt, and the orally acceptable vehicle.

[0072] In various embodiments, it is preferred that the oral care composition is applied and contacted with the oral surface. The dentifrice, confectionery, or mouthwash prepared in accordance with the present invention is preferably applied regularly to an oral surface, preferably on a daily basis, at least one time daily for multiple days, but alternately every second or third day. Preferably the oral composition is applied to the oral surfaces from 1 to 3 times daily, at a pH of about 4.5 to about 9, generally about 5.5 to about 8, preferably about 6 to 8, for at least 2 weeks up to 8 weeks, from two years to three years, or more up to lifetime.

[0073] Compositions of the present invention may also be used for the treatment or prevention of systemic disorders, such as the improvement of overall systemic health characterized by a reduction in risk of development of systemic

②-38

diseases, such as cardiovascular disease, stroke, diabetes, severe respiratory infection, premature and low birth weight infants (including associated post-partum dysfunction in neurologic/developmental function), and associated increased risk of mortality. Such methods include those disclosed in U.S. Patent Publication 2003/0206874, Doyle et al., published November 6, 2003, incorporated by reference.

[0074] The oral compositions of the present invention may be prepared by suitably mixing the ingredients. For instance, in the preparation of a mouthrinse, the xylitol and water-soluble calcium salt are dispersed in a mixture of ingredients, e.g., alcohol, humectants, surfactants, and flavor are then added and mixed. The ingredients are then mixed under vacuum for about 15-30 minutes. The resulting rinse product is then packaged. Dentifrices are prepared similarly, additional thickener and abrasives agents being included in the last step.

[0075] The invention is illustrated in the following examples.

Examples

Example 1

[0076] An oral care composition is prepared according to the following table. Xylitol is present in the composition at 10% by weight and prevents plaque formation and the development of *S. mutans*. Calcium glycerophosphate is present in the composition at 0.13% by weight and delivers calcium ions to the composition. Sodium monofluorophosphate is present in the composition at 1.10% by weight and delivers fluoride ions to the composition. The reduction in plaque formation and the

39

delivery of calcium ions and fluoride ions to the teeth provides surprisingly high levels of remineralization in existing dental caries and also prevents new dental caries from developing.

Ingredient	Weight Percent
Sorbitol 70% (w/w)	30.0
Xylitol	10.0
Deionized Water	39.78
Polyethylene Glycol 600	1.0
Carboxymethyl Cellulose	1.0
Xanthan Gum	0.3
Sodium Saccharin	0.2
Sodium Monofluorophosphate	1.10
Calcium Glycerophosphate	0.13
Abrasive Silica (Zeodent 115)	5.0
Thickening Silica (Zeodent 165)	8.0
Titanium Dioxide	0.5
Sodium Lauryl Sulfate	2.0
Flavor Oil	0.9
Methyl Paraben	0.075
Propyl Paraben	0.015
Total Weight	100.0

Example 2

[0077] The oral care composition according to Example 1 is administered to a German shepherd subject having carious lesions. The composition is spread on the oral and dental surfaces of the animal with an applicator once daily for two years to reduce the amount of *S. mutans* in the oral cavity and remineralize the teeth.

④ 40

UN

Example 3

[0078] The oral care composition according to Example 1 is administered to a human subject having no existing dental caries. The composition is applied with a toothbrush twice daily for three months to prevent dental caries and reduce plaque formation.

Example 4

[0079] An oral care composition is prepared according to the following table. The composition is administered to a subject as in Example 3.

Ingredient	Weight Percent
Sorbitol 70% (w/w)	53.0
Xylitol	10.0
Deionized Water	14.38
Polyethylene Glycol 600	1.0
Carboxymethyl Cellulose	0.6
Sodium Saccharin	0.3
Sodium Monofluorophosphate	1.10
Calcium Glycerophosphate	0.13
Abrasive Silica (Zeodent 115)	8.0
Thickening Silica (Zeodent 165)	8.0
Titanium Dioxide	0.5
Sodium Lauryl Sulfate	2.0
Flavor Oil	0.9
Methyl Paraben	0.075
Propyl Paraben	0.015
Total Weight	100.0

[0080] The examples and other embodiments described herein are exemplary and not intended to be limiting in describing the full scope of compositions and methods of this invention. Equivalent changes, modifications and

41

variations of specific embodiments, materials, compositions and methods may be
made within the scope of the present invention, with substantially similar results.

41

④ 42

C12

CLAIMS

What is claimed is:

1. An oral care composition, comprising xylitol and a water-soluble calcium salt, wherein said xylitol and said calcium salt are present in a weight ratio of at least about 10:1.
2. An oral care composition, according to claim 1, wherein said xylitol and said calcium salt are present in a molar ratio of at least about 12:1.
3. An oral care composition according to claim 1, wherein said water-soluble calcium salt is selected from the group consisting of: calcium chloride, calcium acetate, calcium butyrate, calcium citrate, calcium lactate, calcium salicylate, calcium glycerophosphate, and mixtures thereof.
4. An oral care composition according to claim 2, wherein said water-soluble calcium salt is calcium glycerophosphate.
5. An oral care composition according to claim 3, wherein said calcium glycerophosphate is selected from the group consisting of: α -calcium glycerophosphate, β -calcium glycerophosphate, and mixtures thereof.

43 43

43

6. An oral care composition according to claim 1, wherein said ratio of xylitol to water-soluble calcium salt is from about 10:1 to about 200:1.

7. An oral care composition according to claim 5, wherein said ratio of xylitol to water-soluble calcium salt is from about 25:1 to about 100:1.

8. An oral care composition according to claim 6, wherein said ratio of xylitol to water-soluble calcium salt is from about 65:1 to about 80:1.

9. An oral care composition according to claim 1, comprising about 5% to about 20% by weight xylitol.

10. An oral care composition according to claim 9, comprising from about 8% to about 15% by weight xylitol.

11. An oral care composition according to claim 1, comprising from about 0.01% to about 1% by weight of said water-soluble calcium salt.

12. An oral care composition according to claim 11, comprising from about 0.08% to about 0.3% by weight of said water-soluble calcium salt.

13. An oral care composition according to claim 1, further comprising a fluoride-providing agent.

14. An oral care composition according to claim 1, wherein said fluoride-providing agent is sodium monofluorophosphate.

15. An oral care composition according to claim 12, wherein said fluoride-providing agent is present in an amount sufficient to provide from about 200 ppm to about 3000 ppm fluoride ion.

16. An oral care composition according to claim 12, wherein said fluoride-providing agent is present in said composition from about 0.001% to about 3% by weight.

17. An oral care composition according to claim 1, wherein said oral care composition is selected from the group consisting of: mouth rinses, mouthwashes, liquid dentifrices, dental films, dental strips, paint on gels, dental beads, confectionaries, lozenges, gums, toothpastes, dental gels, dental creams, and toothpowders.

18. An oral care composition according to claim 1, further comprising at least one of a surfactant, a humectant, a sweetener, a thickener, an abrasive, a flavorant, and a preservative.

④ 45

19. An oral care composition according to claim 18, comprising a preservative selected from the group consisting of: parabens, dehydroacetic acid, sorbic acid, sodium benzoate, potassium sorbate, and mixtures thereof.

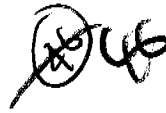
20. A method of preventing or treating dental caries in a human or animal subject comprising administering a safe and effective amount of an oral care composition to the oral cavity of a subject, said composition comprising xylitol and a water-soluble calcium salt in a weight ratio of at least about 10:1.

21. A method according to claim 20, wherein said water-soluble calcium salt is calcium glycerophosphate.

22. A method according to claim 20, wherein said composition further comprises a fluoride-providing agent.

23. A method according to claim 20, wherein said administering comprises applying said oral care composition to an oral surface at least once daily.

24. A method according to claim 20, wherein said oral care composition is selected from the group consisting of: mouth rinses, mouthwashes, liquid dentifrices, dental films, dental strips, paint on gels, dental beads, confectionaries, lozenges, gums, toothpastes, dental gels, dental creams, and toothpowders.



25. A method according to claim 20, wherein said composition further comprises at least one of a surfactant, a humectant, a sweetener, a thickener, an abrasive, a flavorant, and a preservative.

26. An oral care composition comprising an anti-cariogenic amount of xylitol, an anti-cariogenic amount of calcium glycerophosphate and an anti-cariogenic amount of a fluoride providing agent, wherein said xylitol and said calcium glycerophosphate are present in a weight ratio of at least about 10:1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2005/042047

② 49

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K8/34 A61K8/21 A61K8/19 A61Q11/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 11 106322 A (KAO CORP) 20 April 1999 (1999-04-20)	1-3, 6-20, 22-25
Y	claims 1-5 paragraphs [0007], [0008], [0010]	4, 5, 21, 26
X	SU 1 806 738 A1 (YAPEEV ASYLGARAJ S; TUKAEVA RAISA P; KNYAZEV SERGEJ V) 7 April 1993 (1993-04-07) column 1 column 4	1-26
X	US 6 010 684 A (WIEDEMANN ET AL) 4 January 2000 (2000-01-04)	1-3, 6-20, 22-25
Y	claims 1-13; examples 1-5	4, 5, 21, 26
	—/—	

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

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the International filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

23 March 2006

Date of mailing of the International search report

03/04/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lindner, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/042047

⑤
28

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2004/047814 A1 (XU JIN ET AL) 11 March 2004 (2004-03-11) paragraph [0032]	4, 5, 21, 26
P, X	US 2005/025720 A1 (BAILEY DONALD W) 3 February 2005 (2005-02-03) claims 1, 31; examples 3, 3a	1-12, 17-21, 23-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/042047

49

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 20-25 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2005/042047

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 11106322	A	20-04-1999	JP 3354095 B2 09-12-2002
SU 1806738	A1	07-04-1993	NONE
US 6010684	A	04-01-2000	AT 207732 T 15-11-2001
		AU 715121 B2	20-01-2000
		AU 4553897 A	02-04-1998
		BR 9712036 A	18-01-2000
		CA 2265463 A1	19-03-1998
		CN 1235537 A	17-11-1999
		CZ 9900889 A3	11-08-1999
		DE 69707905 D1	06-12-2001
		DE 69707905 T2	25-04-2002
		WO 9810736 A1	19-03-1998
		HU 9904169 A2	28-04-2000
		JP 2001500144 T	09-01-2001
		KR 2000036080 A	26-06-2000
		NZ 334537 A	22-12-2000
		PL 332118 A1	30-08-1999
		ZA 9708178 A	12-03-1998
US 2004047814	A1	11-03-2004	NONE
US 2005025720	A1	03-02-2005	NONE

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

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
29 de junio de 2006 (29.06.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/068750 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 8/34 (2006.01) A61K 8/19 (2006.01)
A61K 8/21 (2006.01) A61Q 11/00 (2006.01)

(21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/US2005/042047

(22) Fecha de Presentación Internacional:
18 de noviembre de 2005 (18.11.2005)

(25) Lenguaje de entrega: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
11/020.010 21 de diciembre de 2004 (21.12.2004) US

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US): COLGATE-PALMOLIVE COMPANY [US/US]; 300 Park Avenue, New York, NY 10022 (US)

(72) Inventores; e

(75) Invenntores/Solicitantes (solo para US): ROBINSON, Richard, S. [US/US]; 51 Ketchum Road, belle mead, New Jersey 08502 (US). MUSCLE, David, P. [US/US]; 52 Treetops Circle, Princeton, New Jersey 08540 US). SULLIVAN, Richard, J. [US/US]; 35 Eton Way, Somerset, New Jersey 08873 (US).

(74) Agente: BULLOCK, Krystine, A.; COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, 909 River Road, Piscataway, NJ 08855-1343 (US).

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HY, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MAMD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UAM UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección regional disponible): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

— en cuanto al derecho del solicitante para solicitar y que le se conceda una patente (Regla 4.17(iii)) para todas las designaciones.

— en cuanto al derecho del solicitante para reivindicar la prioridad de la publicación más temprana (Regla 4.17 (iii)) para todas las designaciones.

Publicado:

— con el informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a las "Notas de guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición de la Gaceta del PCT

(54) Título: COMPOSICIONES CONTRA LA CARIES PARA EL CUIDADO ORAL CON XILITOL

(57) Resumen: Una composición para el cuidado oral que comprende xilitol y una sal de calcio soluble en agua para la prevención de la caries. En donde dicho xilitol y dicha sal de calcio están presentes en una proporción en peso de al menos 10:1. También se proporcionan métodos para tratar y prevenir la caries dental.

10. 104. 711
12 52

COMPOSICIÓN CONTRA LAS CARIES PARA EL CUIDADO ORAL CON XILITOL

INTRODUCCIÓN

[0001] La presente invención se relaciona con una composición para el cuidado oral contra las caries, en particular, composiciones para la prevención de las caries.

[0002] Las caries dentales son causadas por la producción de ácido por determinadas bacterias, que incluyen los *Streptococcus mutans*, (de ahora en adelante, *S. mutans*). Los *S. Mutans* producen adhesivos glucanos o fructanos provenientes de azúcares fermentados, en particular, de sucrosa, la que promueve la adhesión de las bacterias a las superficies orales. Los *S. mutans*, pueden estar contenidos en la placa dental – el material blando formado de una masa compleja de bacterias en una matriz de polisacárido que rodea los dientes. Una placa cariogénica que contiene una alta proporción de *S. Mutans* a menudo puede contener 2×10^8 de bacterias por mg de peso mojado y puede convertir en forma rápida los azúcares fermentables (sucrosa, glucosa, o fructosa, por ejemplo) para generar el suficiente ácido con el propósito de disminuir la placa a 5.5 o menos.

[0003] La desmineralización del esmalte se produce en un medio oral que tiene un bajo pH debido a que se interrumpe el equilibrio natural entre la hidroxiapatita que se disuelve a partir del esmalte de los dientes y la hidroxiapatita que se forma, o en los dientes a partir de las sustancias que se producen de manera natural en la saliva. A medida que la saliva puede reducir la acidez del medio oral y proporcionar una fuente continua de calcio y fosfato al esmalte del diente, el cual tiende al desmineralizar el esmalte e inhibir o revertir el proceso de las caries, una vez que el ácido ataca, causa la suficiente progresión de desmineralización, y desarrolla una lesión de caries totalmente madurada. Para una ampliación de detalles, la Patente de los Estados Unidos de América núm. 6.136.298, otorgada a Gaffar, et al, emitida el 24 de octubre de 2000; la Patente de los Estados Unidos de América núm. 5.378.131 otorgada a Greenberg, otorgada el 3 de enero de 1995, y la Patente de los Estados Unidos de América núm. 5.089. 255, otorgada a Gaffar, et al, emitida el 18 de febrero de 1992.

[0004] Los métodos corrientes para prevenir las caries dentales incluyen tratamientos de fluoruro y otras composiciones para el cuidado oral contra las caries utilizadas como parte de un régimen para el cuidado oral personal o profesional. Otros métodos incluyen la inhibición de la producción del ácido por medio de la interrupción del metabolismo del *S. Mutans* para matar las células. No obstante lo cual, las caries continúan siendo un problema dental que prevalece.

[0005] Por lo tanto, existe una necesidad creciente de proporcionar composiciones contra las caries. Sería deseable proporcionar una composición para el cuidado oral que prevenga las condiciones cariogénicas y efectúe la remineralización del esmalte desmineralizado.

53 68

Descrip

SÍNTESIS

[0006] La presente invención se refiere a las composiciones para el cuidado oral que comprende xilitol y una sal de calcio soluble en agua, en la cual el xilitol y la sal de calcio se encuentran presentes en una proporción por peso de por lo menos alrededor de 10:1.

[0007] La presente invención de igual modo proporciona métodos para prevenir o tratar las caries dentales que comprende la administración de una cantidad segura y efectiva de una composición para el cuidado oral a la cavidad oral de un sujeto, la composición comprende xilitol y una sal de calcio soluble en agua, en la cual el xilitol y la sal de calcio se encuentran presentes en una proporción por peso de por lo menos de alrededor de 10:1.

[0008] La presente invención, de igual modo proporciona composiciones para el cuidado oral que comprende xilitol, glicerofosfato de calcio y fluoruro que proporciona agentes en cantidades anticariogénicas, en las que el xilitol y el glicerofosfato de calcio se encuentran presentes en una proporción de por lo menos de alrededor de 10:1.

[0009] Se ha descubierto que la composiciones y los métodos de esta invención contienen ventajas sobre las composiciones contra las caries conocidas en la especialidad. Las mencionadas ventajas incluyen las de proporcionar una composición para el cuidado oral altamente efectiva para remineralizar las superficies dentales desmineralizadas. Los usos adicionales, los beneficios y las formas de realización de la presente invención se presentan de manera evidente a partir de la descripción que se establece en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0010] La siguiente descripción de la realización preferida o de las realizaciones preferidas se toman meramente como de naturaleza de ejemplos y de ningún modo se intenta limitar la invención, su aplicación, o sus usos.

[0011] Las siguientes definiciones y los lineamientos no limitativos se deben considerar en la revisión de la descripción de esta invención establecida en la presente. Los títulos (tales como " Introducción " y " Resumen ") y los subtítulos (tales como " Composiciones " y " Métodos ") que se utilizan en la presente sólo tienen la intención de organizar los tópicos generales que se encuentran dentro de la revelación de la invención, y no tienen el propósito de limitar la revelación de la invención en ningún aspecto de la misma. En particular, el tema que se revela en la

"Introducción" puede incluir aspectos de la tecnología dentro del ámbito de la invención y puede no constituir un nuevo estado de la especialidad anterior. El tema descrito en la "Síntesis" no es una revelación exhaustiva o completa del ámbito total de la invención o de cualquier forma de realización de la misma. La clasificación o la descripción detallada de un material dentro de una sección de esta especificación como que tiene su utilidad particular (por ejemplo, como que es un " sistema " o " portador ") se hace con el fin de conveniencia, y no se deberá inferir que el

54/34

material debe necesariamente o solamente funcionar de acuerdo con su clasificación en la presente cuando es utilizado en cualquier composición determinada.

[0012] El hecho de citar referencias en la presente, no constituye una admisión de que aquellas referencias que se encuentran en la especialidad anterior o que tienen alguna relevancia a la condición de ser patentable de la invención que se revela en la presente. Cualquier exposición detallada del contenido o de las referencias citadas en la Introducción tienen meramente la intención de proporcionar un resumen general de aseveraciones realizadas por los autores de las referencias, y no constituye una admisión en el sentido de la exactitud del contenido de tales referencias. Todas las referencias citadas en la sección de la Descripción de esta especificación son incorporadas a la presente mediante la referencia en su totalidad.

[0013] La descripción y los ejemplos específicos, a la vez que indican las formas de realización de la invención, tienen solamente la intención de servir a los propósitos de ilustración, y no tienen la intención de limitar el ámbito de la invención. Por el contrario, el hecho de volver a citar las múltiples formas de realización que tienen características establecidas no se hace con el propósito de excluir otras formas de realización que tengan características adicionales o que tengan otras formas de realización que incorporen diferentes combinaciones de las características establecidas. Los Ejemplos Específicos se proporcionan con el propósito ilustrativo de la manera de hacer y de utilizar las composiciones y los métodos de esta invención y, a menos que se establezca de manera explícita, no tiene el propósito de ser una representación en el sentido de que las formas de realización determinadas de esta invención tienen, o no tienen, se han hecho, o se han probado.

[0014] De la manera como se utiliza en la presente, las palabras " preferida " y "con preferencia" se refieren a las formas de realización de la invención que contienen determinados beneficios, bajo determinadas circunstancias. No obstante lo cual, es posible que otras formas de realización sean también preferidas, bajo las mismas o bajo otras circunstancias. Más aún, el hecho de citar de nuevo una o más formas de realización preferidas, no implica que otras formas de realización no sean útiles, y que no tengan el propósito de excluir otras formas de realización provenientes del ámbito de la invención.

[0015] De la manera como se utiliza en la presente, la palabra " incluir " y sus variantes, tienen la intención de ser no limitativa, de modo tal, que el hecho de citar de nuevo los ítems en una lista no significa la exclusión de ítems similares que también pueden ser útiles en los materiales, en las composiciones, en los dispositivos, y en los métodos de esta invención.

[0016] De la manera como se hace referencia en la presente, todos los porcentajes de composición se hacen por peso de la composición total, a menos que se especifique de otro modo.

[0017] La palabra "un" o "una" de la manera como se utiliza en la presente indica " al menos uno"

L 1/ (43)

del ítem que se encuentra presente. De la manera como se usa en la presente, la frase "de alrededor de", cuando se aplica al valor por un parámetro o una composición o un método de esta invención, indica que el cálculo de la medida del valor permite alguna imprecisión leve sin tener un efecto sustancial de un atributo químico o físico de la composición o del método. En caso de que por alguna razón la imprecisión provista por la frase "de alrededor de" no sea entendida de otro modo en la especialidad con su significado ordinario, entonces, "de alrededor de", de la manera como se utiliza en la presente, indica una posible variación de hasta el 5 por ciento en el valor.

COMPOSICIONES

[0018] La presente invención proporciona composiciones para el cuidado oral y métodos para la administración, o para la aplicación, o para su uso con seres humanos o con otros sujetos animales. De la manera como se refiere en la presente, una "composición para el cuidado oral" es una composición que es adecuada para la administración o para la aplicación en la cavidad oral de un ser humano o de un sujeto animal para realzar la salud, la higiene o la apariencia del sujeto, con preferencia proporcionando beneficios tales como: la prevención o el tratamiento de una condición o de una disfunción de los dientes, de las encías, de la mucosa o de otros tejidos duros o blandos de la cavidad oral; la prevención o el tratamiento de una condición sistémica o de una disfunción; la provisión de beneficios sensoriales, decorativos o cosméticos; y combinaciones de los mismos. En diversas formas de realización preferidas, una composición para el cuidado oral no es intencionalmente deglutida, sino que, por el contrario, es retenida en la cavidad oral para que tenga el tiempo suficiente para el lograr el efecto de utilidad que se pretende. Con preferencia, los materiales específicos y las composiciones que se van a utilizar en la invención son por lo tanto, aceptables desde el punto de vista farmacéutico. De la manera como se utiliza en la presente, las frases "una cantidad efectiva y segura" o "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" o "aceptable desde el punto de vista cosmético" se refieren a los componentes de una composición que es adecuada para utilizar con seres humanos y/o con animales con el fin de proporcionar los beneficios terapéuticos, profilácticos, sensoriales, decorativos, o cosméticos deseados sin efectos laterales adversos (tales como toxicidad, irritación y respuesta alérgica) conmensurables con un beneficio/ riesgo de proporción razonable cuando se utiliza en la manera de esta invención.

[0019] La presente invención proporciona composiciones para el cuidado oral que comprenden xilitol y una sal de calcio soluble en agua, que ayuda a remineralizar el esmalte de los dientes desmineralizados y previene el desarrollo de las caries dentales.

Xilitol

[0020] El Xilitol es un carbohidrato no cariogénico y tiene una variedad de usos que incluye, pero no se limitan a los endulzantes no cariogénicos, un humectante y un agente contra las caries. El

56
36

xilitol, a la vez que no intenta estar unido por ninguna teoría particular, parece causar una perturbación en el metabolismo de los carbohidratos fermentables por parte de los *S. mutans* y por lo cual, disminuye la formación de la placa y reduce la adhesión de la placa a la película. De igual modo, en el momento de metabolizar el xilitol, las formas del metabolito tóxico de xilitol -5-fosfato dentro de las células de *S. Mutans*, las cuales pueden interferir con la producción de energía de la glicólisis y puede de igual modo involucrar un ciclo inútil de consumo de energía. El ciclo de consumo de energía mata al *S. mutans*, lo cual da como resultado, la reducción de las caries. El xilitol puede encontrarse presente en la composición como un agente contra las caries de alrededor del 5 por ciento hasta de alrededor del 20 por ciento por peso, con preferencia desde de alrededor del 8 por ciento hasta de alrededor del 15 por ciento por peso.

Sal de Calcio Soluble en Agua

[0021] Las sales de calcio solubles en agua incluyen cloruro de calcio, acetato de calcio, butirato de calcio, citrato de calcio, lactato de calcio, salicilato de calcio, y glicerofosfato de calcio. Con preferencia, la sal se disuelve de manera rápida y permanece disuelta en agua. Una sal de calcio preferida es la del glicerofosfato de calcio (CGP). Aún cuando no se pretenda adherir a ninguna teoría particular, se cree que el CGP reduce la desmineralización y/ o incrementa la remineralización del esmalte de los dientes. En presencia de bajos pH ocasionados por la alta concentración de *S. mutans* en la placa, el agregado de iones de calcio y de fosfato proporciona un tampón que cambia del equilibrio de la hidroxipatita hacia la remineralización. Los beneficios adicionales de la sal de CGP incluyen la habilidad para iniciar la remineralización a niveles de pH tan bajos como 5 y la capacidad de unirse directamente a la superficie del esmalte.

[0022] El glicerofosfato de calcio (CGP) es también conocido como glicerol fosfato, 1-(dihidrogen-fosfato)- 1,2-3-propanetriol, sal de calcio, 2-(dihidrogen fosfato)- 1,2-3-propanetriol, sal de calcio (1:1) 1,2,3-propanetriol, 2-(dihidrogen fosfato)- sal de calcio (1:1) y 1,2,3-propanetriol, mono (dihidrogen-fosfato), sal de calcio(1:1).

El CGP puede existir como un hidrato, que incluye el monohidrato y el dihidrato. El CGP, de igual modo, tiene las formas de glicerofosfato de α -calcio o de glicerofosfato de β -calcio y es posible emplear mezclas de las mismas en las formas de realización de la invención. Una mezcla de CGP α y β puede tener cualquier proporción de CGP α : CGP β , por ejemplo, 80 partes de CGP α a 20 partes de CGP β . Se puede adquirir el CGP en *NutriScience Innovations, LLC* (Fairfield CT, Estados Unidos de América), como calcio glicerofosfato NE-X. En diversas formas de realización puede ser deseable combinar el CGP una o más sales de calcio adicionales que tengan propiedades de solubilidad diferentes de aquellas del CGP. Las diferentes solubilidades pueden proporcionar un mayor control en la cantidad y la proporción de calcio y /o los iones de fosfato liberados en la composición, de la manera como se explica en la Patente de los Estados Unidos de América número 6.447.754, otorgada a Kligerman et al, emitida el 10 de Septiembre de 2002.

H
Bga

[0023] La sal de calcio soluble en agua contiene por lo menos, alrededor del 19 por ciento por peso de iones de calcio. Por lo general, la sal de calcio soluble en agua libera desde alrededor del 100 hasta alrededor de 1.000 ppm de iones de calcio dentro de la composición para el cuidado oral, con preferencia, desde alrededor de 200 hasta alrededor de 500 ppm. La sal de calcio soluble en agua se encuentra presente en la composición desde alrededor de 0.01 por ciento hasta alrededor del 1 por ciento por peso, con preferencia, desde alrededor de 0.08 por ciento hasta alrededor del 0.3 por ciento por peso.

[0024] El xilitol y las sales de calcio solubles en agua se encuentran presentes en la composición en una proporción de por lo menos, de alrededor del 10:1 por peso o una proporción molar de por lo menos 12 : 1, respectivamente. En diversas formas de realización, el xilitol y las sales de calcio solubles en agua pueden estar presentes hasta alrededor de 200:1 por peso, o una proporción molar de alrededor de 240:1, respectivamente. Los niveles preferidos de xilitol a sales de calcio solubles en agua incluyen desde alrededor de 10:1 hasta alrededor de 200:1, con preferencia, desde alrededor de 25:1, hasta alrededor de 100:1, y con mayor preferencia, desde alrededor de 65:1, hasta alrededor de 80:1, respectivamente.

[0025] La composición puede comprender además, un agente que provee una fuente de fluoruro, o de ion de fluoruro. Los agentes que proveen fluoruro son bien conocidos como agentes contra las caries. Los agentes que proveen fluoruro son lo suficientemente solubles en agua como para liberar una cantidad de iones de fluoruro en agua o de saliva contra las caries. Muchos de los agentes que proporcionan fluoruro adecuados son de naturaleza orgánica o inorgánica.

[0026] Los agentes inorgánicos que proveen iones de fluoruro incluyen metales, metales alcalinos, metal de tierra alcalino y sales de amonio de fluoruro, tales como por ejemplo, fluoruro de potasio, fluoruro de sodio, bifluoruro de amonio, fluoruro de calcio, un fluoruro de cobre, tales como fluoruro cuproso, fluoruro de bario, fluoro silicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluorozirconato de sodio, monofluorofosfato de sodio, mono- y di-fluoruro fosfato de aluminio, pirofosfato de calcio de sodio fluorinado, fluoruro estannoso, fluoruro de litio, fluoruro de cesio, fluoruro de aluminio, fluoruro cúprico, fluoruro índico, fluorurozirconato estannoso, fluoruro ferroso, fluoruro de níquel, fluoruro de paladio, fluoruro de plata, fluoruro de zirconio, y mezclas de los mismos. Los agentes preferidos inorgánicos que proveen iones de fluoruro son un monofluorofosfato y fluoruro de sodio.

[0027] Los agentes orgánicos de fluoruro que proveen iones incluyen hidrofluoruro hexilamina, hidrofluoruro laurilamina, hidrofluoruro miristilamina, hidrofluoruro decanolamina, hidrofluoruro octadecenilamina, hidrofluoruro miristoxiamina, hidrofluoruro dietilaminoetiloctoilamida, hidrofluoruro dietanolaminoetiloleilamida, dididrofluoruro dietanolaminopropil-N'octadecenilamina, dihidrofluoruro 1-etanol-2-hexadecilimidazolina, hidrofluoruro octoiletanolamina, fluoruro octiltrimetilamonio, fluoruro dodeciletildimetilamonio, fluoruro tetraetilamonio, fluoruro

58

dilaurildimetilamonio, fluoruro 8-9 octadecenilbencildimetilamonio, fluoruro dioctildietilamonio, fluoruro ciclohexilcetildimetilamonio, fluoruro furfurillaurildimetilamonio, fluoruro fenoxietilcetildimetilamonio, difluoruro N:N'-tetrametil-N:N'- dilauriletiletenediamonio, fluoruro N-cetilpiridinio, N:N dirauril-morfolinio, fluoruro N-miristil-N-etilmorfolinio, fluoruro N-(octilaminocarboniletil)-N-bencildimetilamonio, fluoruro N-(B-hidroxidodecil) trimetilamonio, fluoruro N-fenil-N-hexadecildietilamonio, fluoruro N-ciclohexil-N-octadecildimetilamonio, fluoruro N-(2-carbometoxietil)-N-bencildimetilamonio, fluoruro N-(2-carbociclohexoxietil)-N-miristildimetilamonio, fluoruro N-(2-carbobenciloxietil)-N-dodecildimetilamonio, fluoruro N-fluoruro N-[2-(N:N'- dimetilaminocarbonil)-etil] -N- dodecildietilamonio, fluoruro N-carboximetil- N-cicosildimetilamonio, olalur (N'-octadeciltrimetilendiamina - N,N,N',-tris (2-etanol)-dihidrofluoruro), hidrofluoruro betaina, fluoruro estannoso sarcosina, fluoruro estannoso alanina, fluoruro potasio de glicina, fluoruro potasio de sarcosina, hidrofluoruro de glicina, hidrofluoruro de lisina, hidrofluoruro de alanina, fluoruro zirconium betaina y mezclas de los mismos.

[0028] El agente que proporciona fluoruro se encuentra presente en una cantidad suficiente como para liberar entre alrededor de 200 ppm hasta 3000 ppm de iones de fluoruro, con preferencia de alrededor de 800 hasta alrededor de 1500 ppm de iones de fluoruro. El agente que proporciona fluoruro puede estar presente en la composición desde alrededor del 0.001 por ciento hasta alrededor del 3 por ciento por peso.

[0029] Las formas de realización de la presente invención, de igual modo pueden incluir preservantes tales como parabenos que incluyen propil parabeno (propil parahidroxi benzoato) y metil parabeno, ácido dehidroacético, ácido ascórbico, benzoato de sodio, sorbato de potasio, y mezclas de los mismos. Estos y otros preservantes adecuados se revelan la Patente de los Estados Unidos de América núm. 5.116.602, otorgado a Robinson, et al, emitida el 26 de Mayo de 1991; y la Patente de los Estados Unidos núm. 4.431.628, otorgada a Gaffar, emitida el 14 de Febrero de 1984. Las mezclas preferidas comprenden metil parabeno y propil parabeno. El preservante se encuentra presente en la composición desde alrededor de 0.001 por ciento hasta alrededor del 0.2 por ciento por peso, con preferencia desde alrededor del 0.07 por ciento hasta alrededor de 0.12 por ciento por peso.

Portador Aceptable para la Administración Oral

[0030] De la manera como se utiliza en la presente, un "portador aceptable para la administración oral" se refiere a un material o a una combinación de materiales que son seguros para el uso en las composiciones de la presente invención, conmensurables con una proporción razonable de beneficio / riesgo, con lo cual las sales de calcio solubles en agua y el xilitol pueden asociarse, a la vez que retienen eficacia de manera significativa. Con preferencia, el portador no reduce de manera substancial la eficacia de los materiales activos de las composiciones presentes. La selección de los componentes específicos del portador está en función de la forma

17 59

del productor deseado, que incluye los dentífricos, los enjuagues, las pinturas, las pastas para dientes, los polvos para dientes, las pastas profilácticas, las pastillas (*lozenges*), y las gomas.

0031 El término "cavidad oral" de la manera como se utiliza en la presente se refiere a la cavidad que va desde los labios hasta la epiglotis. La cavidad oral comprende "los tejidos duros" que comprende los tejidos tales como los dientes y el soporte periodontal y similares, así como también "los tejidos blandos", los cuales comprenden tejidos tales como las encías, la lengua, las superficies de la cavidad bucal y similares. Dentro del ámbito de esta aplicación, una "superficie oral" incluye los tejidos duros y los tejidos blandos de la cavidad oral.

[0032] En sus diversas formas de realización, el vehículo aceptable desde el punto de vista oral que se utiliza para preparar la composición de cuidado oral es acuoso. De la manera como reconocida por una persona hábil en especialidad, las composiciones orales de la presente invención incluyen otros materiales de manera opcional, tales como por ejemplo, los agentes contra las caries, que incluyen los agentes que proveen fluoruro que se han descrito con anterioridad, los agentes desensibilizantes, los modificadores de viscosidad, los diluyentes, los agentes activos de superficie, tales como los surfactantes, los emulsificadores y los modificadores de espuma, los agentes modificadores de pH, los abrasivos, los agentes de sensación para la boca, los agentes endulzantes, los agentes saborizantes, los colorantes, los preservantes, y combinaciones de éstos. Se comprenderá que a medida que los atributos generales de cada una de las categorías mencionadas de materiales pueden diferir, pueden existir algunos atributos comunes y cualquier material determinado puede servir para múltiples propósitos dentro de dos o más de tales categorías de materiales. Con preferencia, los materiales portadores son seleccionados por su compatibilidad con otros ingredientes de la composición.

Enjuagues Bucales

[0033] El término "enjuague bucal" en la presente invención se refiere a las composiciones orales que son de carácter sustancialmente líquidas, tales como enjuagues bucales, rociadores, o enjuagues. En tales preparaciones, el vehículo aceptable desde el punto de vista oral es de manera típica una mezcla de agua y alcohol, que incluye de modo deseable un humectante y un surfactante, de la manera como se describe más adelante. Por lo general, la proporción por peso de agua con respecto al alcohol se encuentra en el rango de alrededor de 1:1 hasta alrededor de 20:01, con preferencia desde alrededor de 3:1 hasta 10:1, y con mayor preferencia, desde alrededor de 5:1 hasta alrededor de 8:1. La cantidad total de la mezcla de agua y alcohol en este tipo de preparación, de manera típica se encuentra en el rango de alrededor del 70 por ciento hasta alrededor de 99.9 por ciento por peso de la preparación. En diversas formas de realización, el alcohol es de manera típica etanol o isopropanol.

[0034] El pH del mencionado líquido y de otras preparaciones de la invención, por lo general se

51
61

manitol, xilitol, sorbitol, hidrozilato de almidón hidrogenado, glucosa hidrogenada, disacáridos hidrogenados, o polisacáridos hidrogenados, con preferencia en una cantidad de alrededor del 85 por ciento hasta alrededor del 95 por ciento por peso de la composición total. Los emulsificantes tales como glicerina y los lubricantes de tabletas, en cantidades menores de alrededor el 0.1 por ciento hasta el 5 por ciento por peso, pueden ser incorporados en la formulación de las tabletas, píldoras o pastillas para facilitar la preparación. Los lubricantes adecuados que se pueden incorporar como aceites vegetales tales como aceite de coco, estearato de magnesio, estearato de aluminio, talco, poliéteres de polialquileño tales como aquellos bajo el nombre CARBOWAX (Dow Chemical, Midland, Michigan, USA). Las gomas no cariogénicas adecuadas incluyen kappa carrageenan, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa, y similares.

[0040] Las pastillas, píldoras o tabletas pueden estar revestidas de modo opcional con un material de revestimiento tal como ceras, shellac, carboximetil celulosa, copolímero anhídrido polietileno/ maleico, o kappa carrageenan, para incrementar adicionalmente el tiempo que toma la tableta o la píldora para disolverse en la boca. Una tableta o una píldora no revestida es lenta para disolverse, proporcionando una velocidad de liberación de los ingredientes activos de alrededor 3 a 5 minutos, en función del tamaño de la pastilla.

Goma de Mascar

[0041] La goma de mascar de la presente invención es con preferencia. una goma de mascar sin azúcar que contiene la sal de calcio soluble en agua y xilitol. Las formulaciones de goma de mascar contienen de manera típica, además de una base de goma de mascar, uno o más agentes de plasticidad, por lo menos un agente endulzante, y por lo menos un agente saborizante.

[0042] La base de goma adecuada y los materiales adecuados para utilizar en la práctica de este invención son bien conocidos en la especialidad e incluyen bases sintéticas o naturales o mezclas de las mismas. Las gomas naturales representativas o elastómeros incluyen chicles, goma natural, jelutong, balata, gutapercha, lechi caspi, sorva, guttakay, goma crown, perillo, y mezclas de los mismos. Las gomas sintéticas representativas o elastómeros incluyen copolímeros butadieno-estireno, y copolímeros poliisobutileno e isobutileno - isopreno. La goma base en el producto de goma de mascar se encuentra en una concentración de alrededor del 10 por ciento hasta alrededor del 40 por ciento y con preferencia, desde alrededor del 20 por ciento hasta alrededor del 35 por ciento por peso.

[0043] Los agentes suavizantes o de plasticidad que se utilizaron por lo común en las composiciones de las gomas de mascar son adecuados para su uso en esta invención, que incluyen gelatina, ceras, y mezclas de las mismas en cantidades que van desde el 0.1 por ciento hasta alrededor del 5 por ciento por peso. Es posible seleccionar un ingrediente agente endulzante a partir de una amplia gama de materiales, que incluyen los mismos endulzantes

artificiales y poliol utilizados para la preparación de las tabletas, píldoras y pastillas. Los endulzantes de poliol tales como sorbitol y malitol se encuentran presentes en las composiciones de goma de mascar de la presente invención en cantidades de alrededor del 40 por ciento hasta alrededor del 80 por ciento por peso y con preferencia, alrededor del 50 por ciento hasta alrededor el 75 por ciento por peso. El endulzante artificial se encuentra presente en la composición de goma de mascar de la presente invención en cantidades de alrededor del 0.1 por ciento hasta alrededor el 2 por ciento por peso y con preferencia, alrededor del 0.3 por ciento hasta el 1 por ciento por peso.

Películas

[0044] Las películas de la presente invención pueden estar en la forma de una película que se puede consumir en forma oral, la que puede incluir películas que se pueden disolver o películas que tienen un soporte removible, tal como es conocido por parte de aquellas personas idóneas en la especialidad. Por lo general, tales composiciones de película comprenden una película soluble en agua o un agente formador de película que se puede dispersar. Es posible incluir en ejemplos no limitativos, los polímeros solubles en agua tales como polivinil pirrolidona, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxialquil celulosas, tales como hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa, alcohol polivinil, sodio alginato, esteres alginato, goma guar, goma xanthan, gelatina, óxido de polietileno, polietileno glicol, carrageenan, pullulan, locust beam gum, así como también polímeros dispersables en agua, tales como poliacrilatos, copolímeros carboxivinilo, copolímeros de metil metacrilato, y ácidos poliacrílicos. La película puede también comprender polímeros formadores de película hidrofóbica, ya sea como una capa de soporte removible o mezclada con un polímero formador de película hidrofílica para alterar las velocidades de disolución de la composición de la película. En diversas formas de realización, la película comprende de modo opcional agente de plasticidad, agentes activos de superficie, agentes de relleno, agentes de aumento del volumen o agentes modificadores de viscosidad, así como también componentes endulzantes y de sabor, como es bien conocido en la especialidad.

Dentífricos

[0045] En las formas de realización preferidas de esta invención, es posible que la composición oral sea un dentífrico. De la manera como se hace referencia en la presente, un "dentífrico" es una composición que tiene por objeto la limpieza de una superficie dura dentro de la cavidad oral. Tales dentífricos incluyen polvo para dientes, una tableta dental, pasta dental (crema dental), o un gel. En una pasta dentífrica, el vehículo aceptable desde el punto de vista oral puede comprender agua y un humectante en una cantidad que, de manera típica, va desde alrededor del 10 por ciento hasta alrededor el 80 por ciento por peso de la composición oral.

Humectantes

[0046] En diversas formas de realización de la presente invención, la glicerina, el propilen glicol,

[Handwritten signature]

el sorbitol, el propilen glicol y/ o el polietilen glicol (por ejemplo, de peso molecular promedio de 400-600) son humectantes/ portadores adecuados. De igual modo, son ventajosas las mezclas liquidas de agua, glicerina y sorbitol. En determinadas formas de realización en las cuales el portador es un gel claro en el que el índice de refracción es una consideración de importancia, la composición comprende alrededor del 3 por ciento hasta alrededor del 30 por ciento por peso de agua, hasta alrededor del 70 por ciento por peso de glicerina y alrededor del 20 por ciento hasta alrededor del 80 por ciento por peso de sorbitol.

Espesantes

[0047] En diversas formas de realización, las pastas dentales, las cremas y los geles contienen un espesante natural o sintético, o un agente de gelificación, el que a diferencia de los espesantes de sílice incluyen gomas y coloides naturales y sintéticos. En aún otra forma de realización, una composición de la invención comprende por lo menos un agente espesante, útil por ejemplo, para impartir una consistencia deseada a la composición y/ o una sensación en la boca. Cualquier agente espesante aceptable desde el punto de vista oral puede ser utilizado, incluyendo sin limitación los carbómeros, también conocidos como polímeros carboxivinil, carragenans, también conocidos como musgo irlandés y más particularmente, i-carrageenan (iota carrageenan), polímeros celulósicos tales como hidroxietilcelulosa carboximetilcelulosa (CMC) y sales de los mismos, por ejemplo, sodio CMC, gomas naturales, tales como karaya, xanthan, goma arábica y tragacanto, silicato de aluminio magnesio coloidal, sílice coloidal y similares. Uno o más agentes espesantes se encuentran presentes de modo opcional en una cantidad total de alrededor del 0.01 por ciento hasta alrededor del 15 por ciento, por ejemplo alrededor del 0.1 por ciento hasta alrededor del 10 por ciento o alrededor del 0.2 por ciento hasta alrededor del 5 por ciento por peso de la composición.

Agentes Activos de Superficie

[0048] De igual modo, las diversas formas de realización de la presente invención comprenden un agente activo de superficie, el cual puede funcionar como un surfactante, un emulsificador, y/ o un modulador de espuma. Los agentes activos de superficie, por lo general logran una acción profiláctica incrementada, mediante la cual dispersan desde el comienzo al fin, el sistema antibacteriano a través de la cavidad oral. Es posible utilizar cualquier surfactante aceptable desde el punto de vista oral, la mayor parte de los cuales son aniónicos, no iónicos o anfóteros. Los surfactantes aniónicos adecuados incluyen, sin limitación, sales solubles en agua de sulfatos de alquilo de 8 a 20 de átomos de carbono (C₈₋₂₀), monoglicéridos de ácidos grasos de 8 a 20 átomos de carbono (C₈₋₂₀), sarcosinatos, tauratos y similares. Los ejemplos ilustrativos de éstos y de otras clases, incluyen sulfato lauril de sodio, sulfonato monoglicérido de coco de sodio, sarcosinato lauril de sodio, isoetionato lauril de sodio, carboxilato laureth de sodio y bencenosulfonato dodecil de sodio. Los surfactantes no iónicos adecuados incluyen, sin

64

limitación, poloxámeros, ésteres sorbitan polioxietileno, etoxilatos de alcohol grasos, etoxilatos alquilofenol, óxidos de amina terciaria, óxidos de fosfina terciaria, sulfóxidos dialquilo y similares. Los surfactantes anfóteros adecuados incluyen, sin limitación, los derivados alifáticos secundarios de 8 a 20 (C_{8-20}) átomos de carbono y las aminas terciarias que tienen un grupo aniónico tales como carboxilato, sulfato, sulfonato, fosfato o fosfonato. Un ejemplo adecuado es betaina cocoamidopropil. Uno o más surfactantes se encuentran presentes de modo opcional en una cantidad total de alrededor del 0.01 por ciento hasta alrededor del 10 por ciento, por ejemplo alrededor del 0.05 por ciento hasta alrededor del 5 por ciento, o desde alrededor del 0.1 por ciento hasta alrededor del 2 por ciento por peso de la composición.

Moduladores de Espuma

[0049] Los moduladores de espuma útiles en la presente invención incluyen materiales operables para incrementar la cantidad, el espesor, la estabilidad de la espuma generada por la composición (por ejemplo, las composiciones dentífricas) bajo agitación. Cualquier modulador aceptable desde el punto de vista oral puede ser utilizado, incluyendo glicoles de polietileno (PEGs), conocidos de igual modo como polioxietilenos. Los PEGs de alto peso molecular son adecuados, incluyendo aquellos que tienen un peso molecular promedio de alrededor de 200.000 hasta alrededor 7.000.000, por ejemplo, alrededor de 500.000 hasta alrededor de 5.000.000 o alrededor de 1.000.000 hasta alrededor 2.500.000. Uno o más PEGs se encuentran presentes de modo opcional en una cantidad total de alrededor del 0.1 por ciento hasta alrededor del 10 por ciento por peso, por ejemplo, alrededor del 0.2 por ciento hasta alrededor del 5 por ciento por peso, o alrededor del 0.25 por ciento hasta alrededor del 2 por ciento por peso.

Abrasivos

[0050] En diversas formas de realización de la presente invención, en las cuales el vehículo de la composición para el cuidado oral es un sólido o una pasta, la composición oral comprende con preferencia, un material abrasivos aceptable desde el punto de vista dental o un agente pulidor, el cual puede servir, ya sea para pulir el esmalte de los dientes, o bien, para proporcionar un efecto blanqueador. Es posible utilizar cualquier abrasivo aceptable desde el punto de vista oral, pero el tipo, la delgadez (tamaño de la partícula) y la cantidad del abrasivo se debería seleccionar de manera tal, que el esmalte no sea sometido a abrasión de manera excesiva en el uso normal de la composición. Los abrasivos adecuados incluyen, sin limitación, el sílice, por ejemplo, en forma de gel de sílice, sílice hidratado o sílice precipitado, alúmina, fosfatos insolubles, carbonato de calcio, abrasivos resinosos tales como los productos de condensación de formaldehído-urea y similares. Entre los fosfatos insolubles útiles como abrasivos se encuentran los ortofosfatos, los polimetafosfatos, y los pirofosfatos. Ejemplos ilustrativos son el dihidrato ortofosfato dicalcio, el pirofosfato de calcio, el pirofosfato de β -calcio, el fosfato tricálcico, el polimetafosfato de calcio, y el polimetafosfato de sodio insoluble. Uno o más abrasivos se encuentran presentes de manera

65

opcional en una cantidad total de abrasivo, de manera típica, de alrededor el 5 por ciento hasta alrededor del 70 por ciento, por ejemplo alrededor del 10 por ciento hasta alrededor del 50 por ciento o alrededor del 15 por ciento hasta alrededor del 30 por ciento por peso de la composición. El tamaño promedio de partícula de un abrasivo, en caso de encontrarse presente por lo general de alrededor del 0.1 hasta alrededor del 30 μm , por ejemplo alrededor de 1 μm , hasta 20 μm , o de alrededor 5 μm , hasta alrededor 15 μm .

Agua

[0051] En varias formas de realización de la presente invención, el agua, de igual modo se encuentra presente en la composición oral, de la manera como se ha hecho referencia con anterioridad. El agua empleada en la preparación de las pastas dentales, los geles y los enjuagues bucales adecuados desde el punto de vista comercial, deberían ser con preferencia des ionizados y estar libres de impurezas orgánicas. El agua es agua corriente, que se agrega, más la que se introduce con otros materiales, por ejemplo, tales como las que se agrega con sorbitol. Por lo general, el agua comprende desde alrededor del 10 por ciento hasta el 50 por ciento, con preferencia, desde alrededor del 20 por ciento hasta el 40 por ciento por peso, de las composiciones de pastas dentales en la presente. El agua es un diluyente preferido y en algunas composiciones, tales como los enjuagues bucales y los líquidos blanqueadores se encuentran acompañados, por lo común, de un alcohol, por ejemplo, etanol. La proporción de peso de agua por alcohol en una composición de enjuague bucales, por lo general es de alrededor 1:1 hasta alrededor del 20:1, por ejemplo, alrededor de 3:1 hasta alrededor 20:1 o alrededor 4:1 hasta alrededor 10:1.

Agentes Saborizantes

[0052] Entre los saborizantes, aquellos útiles en la presente incluyen cualquier material o mezcla de materiales operables para realzar el gusto de la composición. Es posible utilizar cualquier saborizante natural o sintético aceptable desde el punto de vista oral, tales como los aceites saborizantes, los aldehidos saborizantes, los esteres, los alcoholes, materiales similares y combinaciones de los mismos. Los saborizantes incluyen vainillina, salvia, mejorana, aceite de perejil, aceite de hierbabuena, aceite de canela, aceite de gaulteria (metil salicilato), aceite menta, aceite de clavo de olor, aceite de baya, aceite de anís, aceite de eucalipto, aceites de cítricos, aceites frutales y esencias que incluyen aquellas derivadas del limón, de naranja, de lima, de pomelo, de damasco, de banana, de uva, de manzana, de frutilla, de cereza, de ananá, etc. Los saborizantes de adsorción o encapsulados, y las mezclas de los mismos. De igual modo, se encuentran comprendidos dentro de los saborizantes en la presente, los ingredientes que proveen fragancia y/ u otros efectos de sensación en la boca, que incluyen los efectos de frío y de tibieza. Los mencionados ingredientes incluyen mentol, metil acetato, mentil lactato, alcanfor, aceite de eucalipto, eucaliptol, anetol, eugenol, cassia, oxanona, α -irisona, propenil guallethol,

~~6/6~~ 6/6

thimol, linalool, benzaldehído, cinnamaldehyde, N-etil-p-menthan-3-carboxamina, N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, 3-1-mentoxipropano- 1,2-diol, cinnamaldehyde glicerol acetal (CGA), methone glicerol acetal (MGA), y mezclas de los mismos. Uno o más saborizantes se encuentran presentes de modo opcional en una cantidad total de alrededor del 0.1 por ciento hasta alrededor del 0.5 por ciento por peso, opcionalmente en varias formas de realización, desde de alrededor de el 0.05 por ciento hasta alrededor del 2 por ciento por peso, desde alrededor del 0.1 por ciento hasta la alrededor del 2.5 por ciento por peso, y de alrededor del 0.1 por ciento hasta alrededor del 0.5 por ciento por peso.

Endulzantes

[0053] Entre los endulzantes, aquellos útiles en la presente incluyen los endulzantes naturales o artificiales, nutritivos o no nutritivos aceptables desde el punto de vista oral. Tales endulzantes incluyen dextrosa, polidextrosa, sucrosa, maltosa, dextrina, azúcar invertida seca, manosa, xilosa, ribosa, fructosa, levulosa, galactosa, jarabe de cereal (que incluyen jarabe de cereal de alta fructosa y sólidos de jarabe de cereal), almidón parcialmente hidrolizado, hidrolisato de almidón hidrolizado, sorbitol, manitol, xilitol, isomalta, aspartame, neotame, sacarina y sales de la misma, sucralosa, endulzantes intensos basados en dipéptidos, ciclamatos, dihidrochalcones, y mezclas de los mismos. Se encuentran opcionalmente presentes unos o más endulzantes en una cantidad total que depende en gran medida en los endulzantes en particular seleccionados, pero de manera típica, a niveles que van desde alrededor del 0.005 por ciento hasta alrededor del 5 por ciento por peso, opcionalmente de alrededor del 0.01 por ciento hasta alrededor del 1 por ciento por peso.

Colorantes

[0054] Entre los colorantes, aquellos útiles en la presente, incluyen pigmentos, tintas, lacas y agentes que imparten un lustre particular o reflectividad, tales como los agentes perlantes. En diversas formas de realización, los colorantes pueden ser operables para proporcionar un revestimiento blanco o una coloración leve en una superficie dental, para actuar como un indicador de locaciones en una superficie dental que se ha contactado de modo efectivo por la composición, y/ o para modificar la apariencia, en particular el color y/ o la opacidad de la composición con el fin de realzar la atracción dirigida hacia el consumidor. Es posible utilizar cualquier colorante aceptable desde el punto de vista oral, que incluyen las tinturas FD & C y los pigmentos, talco, mica, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, silicato de magnesio, silicato de aluminio de magnesio, sílice, dióxido de titanio, óxido de zinc, óxidos de hierro rojo, amarillo, marrón y negro, ferrocianida de amonio férrico, manganoso violeta, ultramarina, mica de titanio, oxiclورو de bismuto, y mezclas de los mismos. Se encuentran presentes uno o más colorantes de manera opcional en una cantidad total de alrededor 0.001 por ciento hasta alrededor del 20 por ciento por peso, por ejemplo, desde alrededor de 0.01 por ciento hasta

~~10~~ 67

alrededor del 10 por ciento por peso, o desde alrededor del 0.1 por ciento hasta alrededor del 5 por ciento por peso.

Humectantes

[0055] Los humectantes útiles en la presente, incluyen alcoholes polihídricos tales como la glicerina, el sorbitol, el xilitol, y los glicoles de polietileno de bajo peso molecular, que incluyen aquellos que se han colocado en la lista con anterioridad en la presente. En las diversas formas de realización, los humectantes se pueden operar con el fin de evitar el endurecimiento de las composiciones en forma de pasta o de geles ante la exposición al aire. En diversas formas de realización, los humectantes también funcionan como endulzantes. Se encuentran presentes de manera opcional, uno o más humectantes en una cantidad total de alrededor del 1 por ciento hasta alrededor el 70 por ciento por peso, por ejemplo alrededor del 2 por ciento hasta alrededor del 25 por ciento por peso, o de alrededor del 5 por ciento hasta alrededor del 15 por ciento por peso.

Agentes Modificadores del pH

[0056] Entre los agentes modificadores del pH, se pueden incluir aquellos útiles en la presente que comprenden agentes acidificantes para bajar el pH, agentes basificantes para elevar el pH, y agentes para regular la acción de un tampón, con el fin de proporcionar un pH dentro de un nivel deseado. Por ejemplo, uno o más compuestos seleccionados de entre los agentes acidificantes, basificantes y reguladores de tampón pueden ser incluidos para proveer un pH de alrededor de 2 hasta alrededor 10, o en diversas formas de realización desde alrededor 2 hasta alrededor 8, de alrededor 3 hasta alrededor 9, desde alrededor 4 hasta alrededor 8, desde alrededor 5 hasta alrededor 7, desde alrededor 6 hasta alrededor 10, y desde alrededor 7 hasta alrededor 9. Es posible utilizar cualquier accidente modificador del pH aceptable desde el punto de vista oral que incluye, pero no se limita a aquellos que se han descrito con anterioridad en la presente. Se encuentran presentes de manera opcional, uno o más agentes modificadores del pH en una cantidad total efectiva con el fin de mantener la composición en un nivel de pH aceptable desde el punto de vista oral.

Agentes de Sensibilidad Bucal

[0057] Los agentes de sensibilidad bucal que se pueden utilizar en la presente, incluyen materiales, los cuales imparten una textura deseable u otra sensación durante el uso de la composición. Tales agentes incluyen sales de bicarbonato, las cuales en las diversas formas de realización imparten una " sensación de limpio " a los dientes y a las encías debido a la efervescencia y a la liberación de dióxido de carbono. Es posible utilizar cualquier bicarbonato aceptable desde el punto de vista oral, que incluye, sin limitación, los bicarbonatos de metal alcalinos tales como los bicarbonatos de sodio y de potasio, el bicarbonato de amonio, y mezclas de los mismos. Se encuentran presentes de manera opcional, una o más sales de bicarbonato en

~~65~~
68

una cantidad total de 0.1 por ciento hasta alrededor del 50 por ciento, por ejemplo, de alrededor del 1 por ciento hasta alrededor del 20 por ciento por peso.

Materiales Activos Opcionales

[0058] Las composiciones de la presente invención, comprenden de manera opcional, uno o más materiales activos adicionales, los cuales se pueden operar para la prevención o el tratamiento de una condición o disfunción del tejido duro o blando de la cavidad oral, la prevención o el tratamiento de una disfunción o una condición fisiológica, o bien, para proporcionar un beneficio cosmético. En diversas formas de realización, el activo es un "activo sistémico", el que es operable para tratar o prevenir una disfunción, la cual, en su totalidad, o en parte, no es una disfunción de la cavidad oral. En diversas formas de realización, el activo es un "activo de cuidado oral" operable para tratar o prevenir una disfunción, o para proporcionar un beneficio cosmético dentro de la cavidad oral (por ejemplo, a los dientes, gingiva, o a otro tejido duro o blando de la cavidad oral). Entre los activos de cuidado oral, aquellos que son útiles en la presente, incluyen los agentes blanqueadores, los agentes contra las caries, los agentes de control de sarro, los activos periodontales, los abrasivos, los agentes refrescantes del aliento, los agentes de control del mal olor, los desensibilizantes de los dientes, los estimulantes de la saliva, los agentes antibacterianos, y combinaciones de los mismos. Se comprenderá que, a la vez que los atributos generales de las categorías anteriormente mencionadas de los activos pueden diferir, pueden existir algunos atributos comunes y cualquier material determinado puede servir para propósitos múltiples dentro de dos o más de las mencionadas categorías de activos.

[0059] Los activos útiles en esta se encuentran opcionalmente presentes en las composiciones de la presente invención en cantidades seguras y efectivas. Una cantidad "segura y efectiva" de un activo es una cantidad que es suficiente para tener el efecto terapéutico profiláctico deseado en un sujeto humano o animales inferiores, a los que es administrado el activo, sin efectos laterales adversos no deseados (tales como toxicidad, irritación, o respuesta alérgica), con un nivel conmensurable de beneficio/ riesgo razonable cuando es utilizado en la manera de esta invención. La cantidad específica segura y efectiva del activo podrá variar con tales factores como la condición particular que es objeto de tratamiento, la condición física del sujeto, la naturaleza de la terapia concurrente (en caso de existir alguna), el activo específico utilizado, la forma de dosificación específica, el portador empleado, y el régimen de dosificación deseado.

[0060] Las composiciones de la presente invención, de manera opcional comprenden una fuente de ion estannoso útiles, por ejemplo, para ayudar a reducir la gingivitis, la placa, los cálculos, las caries o la sensibilidad. Pueden estar presentes una o más de las mencionadas fuentes. Las fuentes de ion estannoso adecuadas incluyen, sin limitación, fluoruro estannoso, otros hálidos estannosos, tales como dihidrato cloruro estannoso, pirofosfato estannoso, sales de carboxilato estannoso orgánicas, tales como formato estannoso, acetato, gluconato, lactato, tartrato, oxalato,

58
69

malonato y citrato, glióxido etileno estannoso y similares. Una o más fuentes de ion estannosas se encuentran presentes de manera opcional y de manera ilustrativa en una cantidad total de alrededor del 0.01 por ciento hasta alrededor del 10 por ciento, por ejemplo, de alrededor del 0.1 por ciento hasta alrededor del 7 por ciento, o de alrededor del 1 por ciento hasta alrededor del 5 por ciento por peso de la composición.

[0061] Las composiciones de la presente invención comprenden de manera opcional, una gente antimicrobiano (por ejemplo, antibacteriano). Pueden estar presentes uno o más de los mencionados agentes. Los ejemplos adecuados incluyen, sin limitación, compuestos de cobre (II) tales como cloruro de cobre (II), fluoruro, sulfato e hidróxido, fuentes de ion de zinc, tales como acetato de zinc, citrato de zinc, gluconato de zinc, glicinato de zinc, óxido de zinc, sulfato de zinc, y citrato de zinc sodio, ácido ftálico, y sales de los mismos, tales como ftalato de monopotasio de magnesio, hexetidina, octenidina, sanguinarina, cloruro de benzalconio, bromuro de domifen, cloruro de alquilpiridinio, tales como cloruro de cetilpiridinio (CPC) (que incluye combinaciones de CPC con zinc/ o enzimas), cloruro de tetradecilpiridinio y N- tetradecil-4-etilpiridinio, iodine, sulfonamidas, bisniguadinas tales como alexidina, clorhexina, y digluconato clorhexidina, derivados de piperidino, tales como delmopinol y octapinol, extracto de magnolia, extracto de semilla de uva, mentol, geraniol, citral eucaliptol, antibióticos tales como augmentin, amoxicillin, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, metronidazole, neomicina, kanamicina, clindamicina, y similares. Otros agentes antibacterianos adecuados incluyen los agentes antibacterianos no iónicos y aniónicos conocidos por aquellas personas idóneas en la especialidad. Los ejemplos de agentes antibacterianos incluyen los substancialmente insolubles en agua, los agentes antibacterianos no catiónicos tales como los fenoles alquilfenoxi; los cicloalquilo-fenoxifenoles; 9,10- dihidrofenantrenol; alquilfenoles; compuestos fenólicos; carbanilidos halogenados; salicilanilidas halogenadas; ésteres benzoicos; éteres difenil halogenados, y mezclas de los mismos. Un agente antibacteriano no iónico particularmente adecuado es un éter difenilo tales como 2,4, 4'- tricloro-2'-hidroxidifenil éter (Triclosan) y 2,2'-dihidroxi-5,5'-dibromodifenil éter. Una lista ilustrativa adicional de agentes antibacterianos útiles se proporciona en la Patente de los Estados Unidos de América núm. 5.776.435 otorgada a Gaffar et al, emitida el 7 de Julio de 1998 e incorporada a la presente en carácter de referencia. Uno o más agentes antimicrobianos se encuentran presentes de manera opcional en una cantidad total efectiva antimicrobiana, de manera típica, de alrededor del 0.05 por ciento hasta alrededor del 10 por ciento, por ejemplo de alrededor del 0.1 por ciento, hasta alrededor del 3 por ciento por peso, de la composición.

[0062] Las composiciones de la presente invención comprenden de manera opcional, un antioxidante. Es posible utilizar cualquier antioxidante aceptable desde el punto de vista oral, que incluye hidroxianisole butirado (BHA), hidroxitolueno butirado (BHT), vitamina A, carotenoides, vitamina E, flavonoides, polifenoles, ácido ascórbico, antioxidantes de hierbas, clorofila,

melatonina, y mezclas de los mismos.

[0063] Las composiciones de la presente invención comprenden de manera opcional un agente sialogogue, o agente estimulador de la saliva, útil por ejemplo, para mejorar la boca seca. Es posible utilizar cualquier agente estimulador de saliva aceptable desde el punto de vista oral, que incluye sin limitación, los ácidos de alimentos tales como los ácidos cítrico, láctico, málico, succínico, ascórbico, adípico, fumárico, y tartárico, y mezclas de los mismos. Se encuentran presentes de manera opcional, uno o más agentes estimuladores de la saliva en una cantidad total efectiva que estimula la saliva.

[0064] Las composiciones de la presente invención comprenden de manera opcional, una fuente útil de ion de zinc aceptable desde el punto de vista oral, por ejemplo tales como un agente antimicrobiano, anti cálculo o refrescante del aliento. Una o más de las mencionadas fuentes pueden estar presente. Las fuentes adecuadas de ion de zinc incluyen, sin limitación, acetato de zinc, citrato de zinc, gluconato de zinc, glicinato de zinc, óxido de zinc, sulfato de zinc, citrato de zinc de sodio y similares. Una o más fuentes de ion de zinc se encuentra presente de manera opcional e ilustrativa, en una cantidad total de alrededor del 0.05 por ciento hasta alrededor del 3 por ciento, por ejemplo, alrededor del 0.1 por ciento hasta alrededor del 1 por ciento, por peso de la composición.

[0065] Las composiciones de la presente invención comprenden de manera opcional, un agente anti placa (por ejemplo, interruptor de la placa). Uno o más de los mencionados agentes de anti placa pueden estar presentes en una cantidad total efectiva. Los agentes adecuados de anti placa incluyen, sin limitación, las sales estannosas, de cobre, de magnesio y de strontium, copolios de dimeticona, tales como los agentes cetil dimeticona copoliol, papaina, glucoamilasa, glucosa, oxidasa, urea, lactato de calcio, glicerofosfato de calcio, poliacrilatos strontium y agentes de quelación, tales como los ácidos cítrico y tartárico y las sales de metal alcalinas de los mismos.

[0066] Las composiciones de la presente invención comprenden de manera opcional, un agente anti inflamatorio. Uno o más de los mencionados agentes pueden estar presentes en una cantidad total efectiva anti inflamatoria. Los agentes anti inflamatorios adecuados incluyen, sin limitación, los agentes esteroides tales como flucinolona e hidro cortisona, y los agentes no esteroides (NSAIDs) tales como ketorolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxen, indometacina, diclofenac, etodolac, indometacina, sulindac, tolmetin, ketoprofen, fenoprofen, piroxicam, nabumetona, aspirina, diflunisal, meclofenamato, ácido nefenámico, oxifenbutazona, y fenilbutazona. Uno o más agentes anti inflamatorios se encuentran presentes de manera opcional en la composición en una cantidad efectiva anti inflamatoria.

[0067] Las composiciones de la presente invención comprenden de manera opcional, un antagonista receptor de histamina H₂. Los antagonistas H₂ útiles en la presente incluyen

(H)
H
~~87~~

cimetidina, etintidina, ranitidina, ICIA- 5165, tiotidina, ORF-17578, lupitidina, donetidina, famotidina, roxatidina, pifatidina, lamtidina, BL-6548, BMY-25271, zaltidina, nizatidina, mifentidina, BMY-52368, SKF-94482, BL-6341A, ICI-162846, ramixotidina, Wy-45727, SR-58042, BMY-25405, loxotidina, DA-4634, bisfentidina, sufotidina, ebrotidina, HE-30-256, D-16637, FRG-8813, FRG-8701, impromidina, L-643728, HB-408.4, y mezclas de los mismos.

[0068] Las composiciones de la presente invención comprenden de manera opcional, un des sensibilizante o agente protector de la sensibilidad de los dientes. Uno o más de los mencionados agentes pueden estar presentes. Los agentes de sensibilizantes adecuados incluyen, sin limitación, sales de potasio tales como citrato de potasio, tartrato de potasio, cloruro de potasio, sulfato de potasio y nitrato de potasio. Otro agente des sensibilizante adecuado es el nitrato de sodio. De manera alternativa, o como agregado es posible utilizar analgésico físico sistémico local, tal como la aspirina, la codeína, acetaminofen, salicilato de sodio o salicilato trietanolamina. Se encuentran presentes de manera opcional uno o más agentes de sensibilizantes y/ o analgésicos en una cantidad efectiva, de manera típica, alrededor del 0.05 por ciento hasta alrededor del 5 por ciento, por ejemplo, alrededor del 0.1 por ciento, hasta alrededor del 3 por ciento por peso de la composición.

[0069] La composición de la presente invención comprende de manera opcional, un nutriente. Los nutrientes adecuados incluyen vitaminas, minerales, aminoácidos, y mezclas de los mismos. Las vitaminas incluyen las vitaminas C y D, tiamina, riboflavina, pantotenato de calcio, niacina, ácido fólico, nicotinamida, piridoxina, cianocobalamina, ácido para-aminobenzoico, bioflavonoides y mezclas de los mismos. Los suplementos nutricionales incluyen los aminoácidos (tales como L-triptofano, L-lisina, treonina, levocarnitina y L-carnitina), los lipotropicos (tales como colina, inositol, betaína, y ácido linoleico) el aceite de pescado (que incluye los componentes de éste, tales como omega-3 (N-3) los ácidos grasos poliinsaturados, el ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico), la coenzima Q10, y mezclas de los mismos.

[0070] Las composiciones de la presente invención comprenden de manera opcional, proteínas. Las proteínas adecuados incluyen proteínas de la leche y enzimas tales como peróxido que producen enzimas, amilasa, agentes que interrumpen la placa tales como papaina, glucoamilasa y glucosa oxidasa.

MÉTODOS

[0071] Se proporcionan los métodos para tratar o prevenir las caries dentales en un sujeto humano o animal, que comprende la administración a la cavidad oral del sujeto de una cantidad segura y efectiva de una composición para el cuidado oral, la composición comprende: xilitol y sal de calcio soluble en agua, en la que el xilitol y la sal de calcio se encuentran presentes en una proporción por peso de por lo menos alrededor de 10:01. De la manera como se utilizan la presente "sujeto animal", incluye los mamíferos no humanos del orden superior tales como los

N 72 72

caninos y los felinos. La composición para el cuidado oral hace contacto con la superficie oral del sujeto mamífero, para proporcionar xilitol y calcio y iones de fosfato con el fin de promover la remineralización y prevenir la desmineralización de los dientes de una manera altamente eficaz, sin ninguna interacción negativa entre el xilitol, la sal de calcio soluble en agua, y el vehículo aceptable desde el punto de vista oral.

[0072] En diversas formas de realización se prefiere que la composición de cuidado oral se aplique y se haga contacto y con la superficie oral. El dentífrico, los dulces, o el enjuague bucal preparado de acuerdo con la presente invención, con preferencia se aplican regularmente a la superficie oral, con preferencia sobre base por día, por lo menos una vez por día durante múltiples días, pero de bandera alternada cada segundo o tercer día. Con preferencia, la composición oral se aplica a las superficies orales entre 1 a 3 veces por día, a un pH de alrededor 4.5 hasta alrededor 9, por lo general de alrededor 5.5 hasta alrededor 8, preferentemente alrededor de 6 a 8 al menos durante 2 semanas hasta 8 semanas, durante dos años hasta tres años o más, durante toda la vida.

[0073] Las composiciones de la presente invención pueden, de igual modo, ser utilizadas para el tratamiento o la prevención de disfunciones sistémicas, tales como la mejora de la salud sistémica en su totalidad, caracterizada por una reducción del riesgo del desarrollo de disfunciones sistémicas, tales como la enfermedad cardiovascular, el accidente cerebro vascular, la diabetes, las infecciones respiratorias graves, los infantes prematuros y de bajo peso al nacimiento (que incluyen disfunciones asociadas con el posparto en la función neurológica/ desarrollo), y el riesgo asociado de mortalidad en aumento. Los mencionados métodos incluyen aquellos que se revelan en la Patente de publicación de los Estados Unidos de América 2003/ 0206874, otorgada a Doyle et al, publicada el 6 de Noviembre de 2003, incorporada en carácter de referencia.

[0074] Es posible preparar las composiciones de la presente invención mediante el mezclado adecuado de ingredientes. Por ejemplo, en la preparación de un enjuague bucal, el xilitol y la sal de calcio soluble en agua es dispersada en una mezcla de ingredientes, por ejemplo, alcohol, humectantes, surfactantes, y un sabor que luego es agregado y mezclado. Los ingredientes luego son mezclados bajo vacío por alrededor de 15 a 30 minutos. El producto para enjuague resultante es luego empacado. Los dentífricos son preparados de manera similar, siendo incluidos los agentes espesantes y abrasivos de modo adicional en el último paso.

[0075] la invención se ilustra en los ejemplos siguientes.

Ejemplos

Ejemplo 1

[0076] Se preparó una composición para el cuidado oral de acuerdo con la siguiente tabla. El xilitol se encuentra presente en la composición al 10 por ciento por peso y evita la formación de la

placa y el desarrollo de *S.mutans*. El glicerofosfato de calcio se encuentra presente en la composición al 0.13 por ciento por peso y lleva iones de calcio a la composición. El monofluorofosfato de sodio se encuentra presente en la composición al 1.10 por ciento por peso y lleva iones de fluoruro a la composición. La reducción de la formación de placa y la entrega de iones de calcio y de iones de fluoruro a los dientes proporciona niveles sorprendentemente altos de remineralización en caries dentales existentes y de igual modo previene el desarrollo de nuevas caries dentales.

Ingrediente	Porcentaje por peso
Sorbitol 70 % (p/p)	30.0
Xilitol	10.0
Agua Des ionizada	39.78
Polietilen Glicol 600	1.0
Carboximetil Celulosa	1.0
Goma Xantan	0.3
Sacarina de Sodio	0.2
Monofluorofosfato de Sodio	1.10
Glicerofosfato de Calcio	0.13
Sílice Abrasivo (Zeodent 115)	5.0
Sílice Espesante (Zeodent 165)	8.0
Dióxido de Titanio	0.5
Sulfato Lauril de Sodio	2.0
Aceite Saborizante	0.9
Metil Paraben	0.075
Propil Paraben	0.015
Peso Total	100.0

Ejemplo 2

[0077] La composición de cuidado oral de acuerdo con el Ejemplo 1 fue administrada a un sujeto canico sheperd alemán que tenía diversas lesiones de caries. La composición se esparció en las superficies dentales orales del animal con un aplicador una vez por día durante dos años para reducir la cantidad de *S. mutans* en la cavidad oral y remineralizar los dientes.

Ejemplo 3

[0078] La composición oral de acuerdo con el ejemplo 1 fue administrada a un sujeto humano

2474

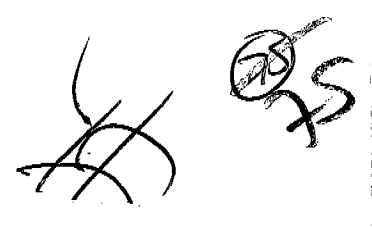
que no tenía caries dentales existentes. La composición se aplicó con un cepillo de dientes dos veces por día durante tres meses para prevenir las caries dentales y reducir la formación de placa.

Ejemplo 4

[0079] Una composición para el cuidado oral fue preparada de acuerdo con la siguiente tabla. La composición fue administrada a un sujeto de acuerdo con el Ejemplo 3.

Ingrediente	Porcentaje por peso
Sorbitol 70 % (p/p)	53.0
Xilitol	10.0
Agua Des ionizada	14.38
Polietilen Glicol 600	1.0
Carboximetil Celulosa	0.6
Sacarina de Sodio	0.3
Monofluorofosfato de Sodio	1.10
Glicerofosfato de Calcio	0.13
Sílice Abrasivo (Zeodent 115)	8.0
Sílice Espesante (Zeodent 165)	8.0
Dióxido de Titanio	0.5
Sulfato Lauril de Sodio	2.0
Aceite Saborizante	0.9
Metil Paraben	0.075
Propil Paraben	0.015
Peso Total	100.0

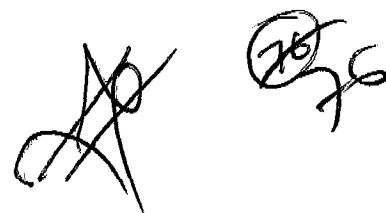
[0080] Los ejemplos y otras formas de realización que se describen en la presente se presentan a modo de ejemplo y no tienen el propósito de limitar la descripción del ámbito total de las composiciones y los métodos de esta invención. Los cambios equivalentes, las modificaciones y las variaciones de las realizaciones específicas, los materiales, las composiciones y los métodos se pueden realizar dentro del ámbito de la presente invención con substancialmente resultados similares.



REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Una composición para el cuidado oral, que comprende xilitol y una sal de calcio soluble en agua, en la que el mencionado xilitol y la mencionada sal de calcio se encuentran presentes en una proporción por peso de por lo menos alrededor de 10:01.
2. Una composición para el cuidado oral, de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el mencionado xilitol y la mencionada sal de calcio se encuentran presentes en una proporción molar de por lo menos alrededor del 12:1.
3. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la mencionada sal de calcio soluble en agua es seleccionada a partir del grupo que consiste en: cloruro de calcio, acetato de calcio, butirato de calcio, citrato de calcio, lactato de calcio, salicilato de calcio, glicerofosfato de calcio, y mezclas de los mismos.
4. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la mencionada sal de calcio soluble en agua es glicerofosfato de calcio.
5. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el mencionado glicerofosfato de calcio es seleccionado a partir del grupo que consiste en: glicerofosfato - α de calcio, glicero fosfato - β de calcio, y mezclas de los mismos.
6. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la mencionada proporción de xilitol a sal de calcio soluble en agua es de alrededor de 10:1 hasta alrededor de 200: 1.
7. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la mencionada proporción de xilitol a sal de calcio soluble en agua es de alrededor de 25: 1 hasta alrededor de 100: 1.
8. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la mencionada proporción de xilitol a sal de calcio soluble en agua es de alrededor de 65: 1 hasta alrededor de 80:1.
9. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende alrededor del 5 por ciento hasta alrededor del 20 por ciento por peso de xilitol.
10. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende desde alrededor del 8 por ciento hasta alrededor del 15 por ciento por peso de xilitol.
11. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende desde alrededor del 0.01 por ciento hasta alrededor del 1 por ciento por peso de la mencionada sal de calcio soluble en agua.
12. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende desde alrededor del 0.08 por ciento hasta alrededor del 0.3 por ciento por peso de la mencionada sal de calcio soluble en agua.



13. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende un agente proveedor de fluoruro.
14. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el mencionado agente proveedor de fluoruro es monofluorofosfato.
15. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el mencionado agente proveedor de fluoruro se encuentra presente en una cantidad suficiente para proveer desde alrededor de 200 ppm hasta alrededor de 3000 ppm de iones de fluoruro.
16. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el mencionado agente proveedor de fluoruro se encuentra presente en la mencionada composición desde alrededor de 0.001 por ciento hasta alrededor del 3 por ciento por peso.
17. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la mencionada composición para el cuidado oral es seleccionada a partir del grupo que consiste en: enjuagues bucales, lavados bucales, dentífricos líquidos, películas dentales, hilos dentales, pintura sobre geles, perlas dentales, dulces, pastillas, gomas, pastas dentales, geles dentales, cremas dentales, y polvos dentales.
18. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende por lo menos uno de un surfactante, un humectante, un endulzante, un espesante, un abrasivo, un saborizante y un preservante.
19. Una composición para el cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 18, que comprende un preservante seleccionado a partir del grupo que consiste en parabenos, ácido dehidroacético, ácido sórbico, benzoato de sodio, sorbato de potasio y mezclas de los mismos.
20. Un método para prevenir o para tratar las caries dentales en un sujeto humano o animal que comprende la administración de una cantidad segura y efectiva de una composición para el cuidado oral a la cavidad oral de un sujeto, la mencionada composición comprende xilitol y una sal de calcio soluble en agua en una proporción por peso de por lo menos alrededor de 10:1.
21. Un método de acuerdo con la reivindicación 20, en el que la mencionada sal de calcio soluble en agua es glicerofosfato.
22. Un método de acuerdo con la reivindicación 20, en el que la mencionada composición además comprende un agente proveedor de fluoruro.
23. Un método de acuerdo con la reivindicación 20, en el que la mencionada administración comprende la aplicación de la mencionada composición para el cuidado oral a una superficie oral por lo menos una vez por día.
24. Un método de acuerdo con la reivindicación 20, en el que la mencionada composición para el cuidado oral es seleccionada a partir del grupo que consiste en: enjuagues bucales, lavados bucales, dentífricos líquidos, películas dentales, hilos dentales, pintura sobre geles, perlas dentales, dulces, pastillas, gomas, pastas dentales, geles dentales, cremas dentales, y

Handwritten marks: a large 'X' and a circled '77'.

polvos dentales.

25. Un método de acuerdo con la reivindicación 20, en el que la mencionada composición además comprende por lo menos uno de un surfactante, un humectante, un endulzante, un espesante, un abrasivo, un saborizante y un preservante.

26. Una composición para el cuidado oral que comprende una cantidad anticariogénica de xilitol, una cantidad anticariogénica de glicero fosfato y una cantidad anticariogénica de un agente proveedor de fluoruro, en el que el mencionado xilitol y el mencionado glicero fosfato se encuentran presentes en una proporción por peso de por lo menos alrededor de 10:1.

22 ~~70~~ 70

RESUMEN DE LA REVELACIÓN

Una composición para el cuidado oral comprende xilitol y una sal de calcio soluble en agua para la prevención de las caries. De igual modo se proporcionan los métodos para el tratamiento y la prevención de las caries dentales.

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**

This public document

2. has been signed by **Norman Goodman**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

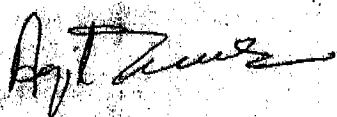
5. At New York, New York 6. the 30th day of October 2001

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. NYC-9786540B

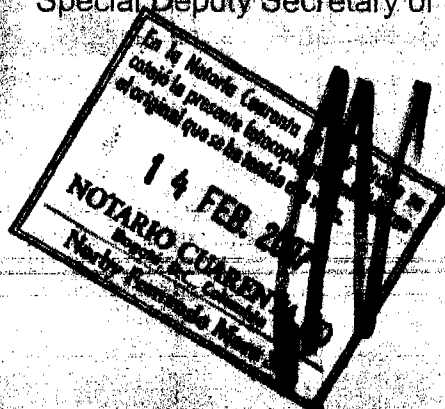
9. Seal/Stamp

10. Signature



Aqil M. Qureshi

Special Deputy Secretary of State



Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

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

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

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

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

Otorgado y firmado en

hoy de

Firma

Nombre

I (We)

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

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

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

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

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S. domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in New York, N.Y.

this OCT 29 2001 day of 2001

Signature

VICE PRESIDENT &
ASSOCIATE GENERAL COUNSEL

TRADE MARK



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

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

de

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

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

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

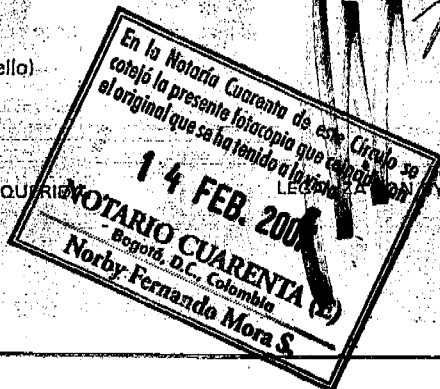
CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

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

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA



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

SCOTT E THOMPSON

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

VICE PRESIDENT &

ASSOCIATE GENERAL COUNSEL

TRADEMARK

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

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

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

State of Delaware
under date of May 13, 1997

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

Notary Public (Seal)

ROSIE S. DIZON
Notary Public, State of New York
No. 31-494117
Qualified in New York County
Commission Expires Aug. 15, 2002

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

SCOTT E THOMPSON

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

Notary Public (Seal)

ROSIE S. DIZON
Notary Public, State of New York
No. 31-494117
Qualified in New York County
Commission Expires Aug. 15, 2002

CLERK

NEW YORK
COUNTY

252373

Form 1

State of New York
County of New York

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

Rosie S. Dizon

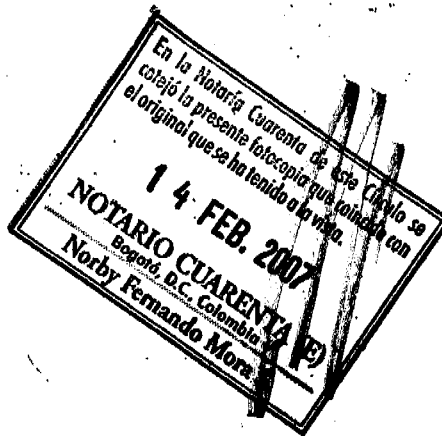
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his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

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

OCT 30 2001

FEE PAID \$3.00

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



83
63

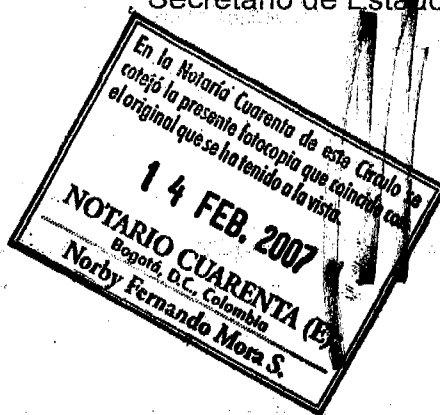
APOSTILLE

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

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

CERTIFICADO

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



84

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

Certificado Notarial

Estado de New York)

252373

) ss.

Condado de New York)

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

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

Rosie S. Dizon

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

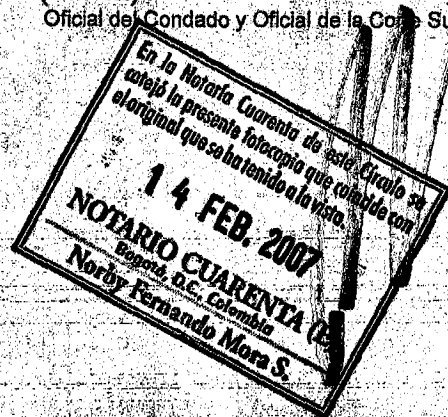
COMO TESTIGO DE LO MISMO, he fijado al presente mi firma t mi sello
oficial este

30 de Octubre de 2001

TARIFA PAGADA \$3.00

(Firma)

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



REPÚBLICA DE COLOMBIA



GAVIRI A

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serini

5562241

Datos de la oficina de registro							
Clase de oficina	Registraduría	Notaría	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código	9795
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o/o Inspección de Policía							
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.					NOTARÍA 32		

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

Datos de la defunción	
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o/o Inspección de Policía	
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.	

Fecha de la defunción		Hora	Número de certificado de defunción
Año 2004	Mes 10	Día 30 04:10 PM	Nº 2094375

Juzgado que profiere la sentencia		Fecha de la sentencia	
Año		Mes	

Documento presentado		Nombre y cargo del funcionario	
Autorización judicial	Certificado Médico X	ANDRÉS DÍAZ CAMPOS	
		R.M. No. 79982662	

Datos del denunciante	
Apellidos y nombres completos	
EDGAR DAVID REGINO H.	
Documento de identificación (Clase y número)	Firma
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	<i>[Firma]</i>

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

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

Fecha de inscripción		Notario y Firma del funcionario que autorizó	
Año 2004	Mes 11	Día 02	BLANCA NOTARIO RESTREPO

PADRES: ALFONSO CASTRO		ESPACIO PARA NOTAS	
MERCEDES DUQUE			



No. 07-062937 - 00000-0000

Fecha: 2007-06-21 17:04:49 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 85

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

FLB

Firma Responsable

21 JUN. 2007

Fecha

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

87
67

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA

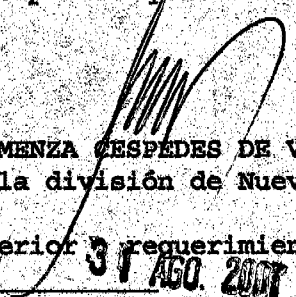
Radicación No.	7 62937
Solicitud internacional	PCT/US2005/068750
Fecha inicio fase nacional	21/07/2007
Trámite	11
Evento	378
Actuación	430
Oficio No.	10379

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 31 AGO. 2007
adpall