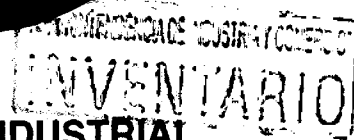




Organizacion CSA Ltda



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

07-62940

54. TITULO COMPOSICION DE CUIDADO ORAL ANTICARIES CON UN AGENTE QUELANTE

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A51K 8/19.

71. SOLICITANTE COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

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

74. APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

93

PETITORIO

AS: 104.412



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-062940- -00000-0000

Fecha: 2007-06-21 17:05:55 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 93

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: COLGATE - PALMOLIVE COMPANY

Dirección: 300 Park Avenue, New York, New York 10022,
Estados Unidos de América
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América
Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

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

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 80.410.337 TP 57492

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: Richard S. ROBINSON; Benjamin Y. MANDANAS; Jeffrey M. MILLER; Wilbens JOSIAS; John D. WESTLAKE.

Dirección: 51 Ketchum Road, Belle Mead, NJ 08502, US; 34 Polo Club Drive, Freehold, NJ 07728, US; 145 Marsh Avenue, Sayerville, NJ 08872, US; 330 Harvey Avenue, North Plainfield, NJ 07063, US; P.O. Box 136, Glen Gardner, NJ 08826, US. (Respectivamente)

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

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/042164

Fecha 18-11-2005

Publicación Internacional No. WO 2006/068753 A1

Fecha 29-06-2006

6 Título (54): COMPOSICIÓN DE CUIDADO ORAL ANTICARIES CON UN AGENTE QUELANTE

7 Clasificación Internacional (51): A61K 8/19; 8/368; 8/21; 8/55; A61Q11/00

8 Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

21-12-2004

(31) Número de Solicitud

11/ 020,014

9 Comprobante de pago No. 07- 45,418

Fecha 21-06-2007

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

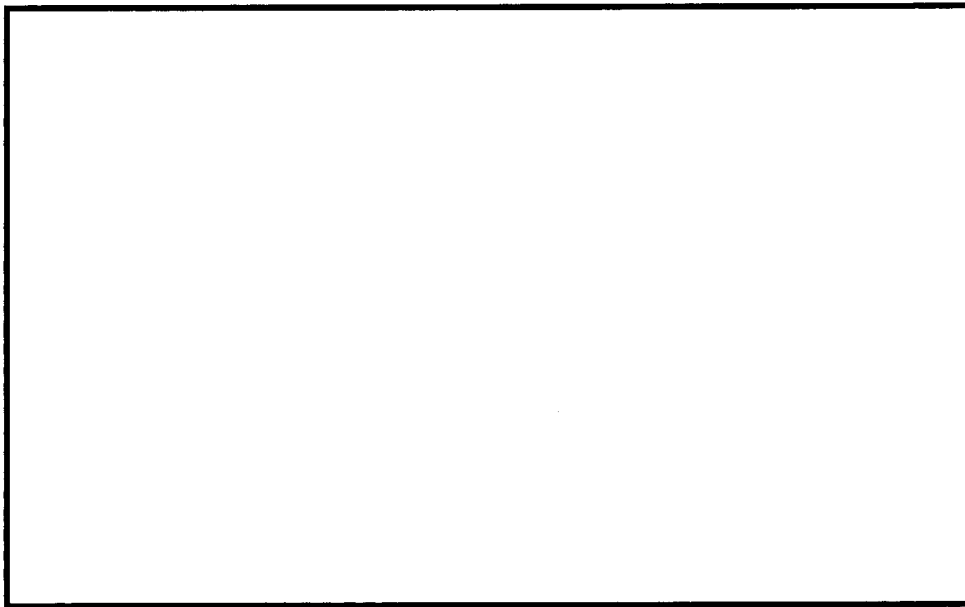
2020-F06 (01-11-15)

10

ANEXOS

- ☒ 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:



2 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

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

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

Ab. 104.412
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-062940- -00000-0000

Fecha. 2007-06-21 17:05:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 93

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 45,418
FECHA : JUNIO 5 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

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

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4 (A)

(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 2006/068753 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 8/19 (2006.01) A61K 8/368 (2006.01)
A61K 8/21 (2006.01) A61K 8/55 (2006.01)
A61K 8/20 (2006.01) A61Q 11/00 (2006.01)
A61K 8/365 (2006.01) A61K 8/36 (2006.01)

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

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

(21) International Application Number:

PCT/US2005/042164

(22) International Filing Date:

18 November 2005 (18.11.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11/020,014 21 December 2004 (21.12.2004) US

(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).

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ROBINSON, Richard, S. [US/US]; 51 Ketchum Road, Belle Mead, NJ 08502 (US). MANDANAS, Benjamin, Y. [PH/US]; 34 Polo Club Drive, Freehold, NJ 07728 (US). MILLER, Jeffrey, M. [US/US]; 145 Marsh Avenue, Sayerville, NJ 08872 (US). JOSIAS, Wilbens [US/US]; 330 Harvey Avenue, North Plainfield, NJ 07063 (US). WESTLAKE, John, D. [US/US]; P.O. Box 136, Glen Gardner, NJ 08826 (US).

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
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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

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 A CHELATING AGENT

(57) Abstract: An oral care compositions comprises a water-soluble calcium salt, a fluoride-providing agent, and a chelating agent. Methods of treating or preventing dental caries are also provided.



WO 2006/068753 A1

ANTI-CARIES ORAL CARE COMPOSITION WITH A CHELATING AGENT

INTRODUCTION

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

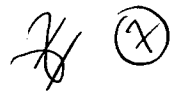
[0002] Dental caries are caused by the production of acid by certain bacteria, including *Streptococcus mutans* (hereinafter *S. mutans*). *S. mutans* produces sticky, adhesive glucans and fructans from fermentable sugars, particularly sucrose, which promote the adhesion of bacteria to the oral surfaces. 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 inhibiting acid production by the bacteria within the plaque by disrupting metabolism of the *S. mutans* or producing toxins to kill the cells. Fluoride treatments may be used as part of a personal or a professional oral care regimen to prevent caries and promote remineralization. Also, remineralization may be promoted by using calcium glycerophosphate in an oral care composition. While fluoride and calcium glycerophosphate are individually known for their anti-caries efficacy, the compositions are considered incompatible because the anti-caries effects of the individual components are cancelled when the calcium ion and the fluoride ion precipitate.

[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. It would also be desirable to provide an oral care composition combining fluoride and a water-soluble calcium salt without comprising anti-caries efficacy because of the precipitation of the ions.



SUMMARY OF THE INVENTION

[0006] The present invention relates to oral care compositions, comprising a water-soluble calcium salt, a chelating agent, and a fluoride-providing agent.

[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 a water-soluble calcium salt, a chelating agent, and a fluoride-providing agent.

[0008] The present invention also provides oral care compositions comprising calcium glycerophosphate, tetrasodium polyphosphate, sodium fluoride, and an orally acceptable carrier.

[0009] It has been discovered that the compositions and methods of this invention afford advantages over anti-caries compositions among those 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

4/ 8

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- or cosmetically-acceptable. As used herein, "safe and effective amount" or a "pharmaceutically 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 oral care compositions of the present invention combine a water-soluble calcium salt, a fluoride-providing agent, and a chelating agent. The water-soluble calcium salt and the fluoride-providing agent help remineralize demineralized tooth enamel and prevent the development of dental caries. Chelating agents prevent the precipitation of the fluoride ions with the calcium ions in the composition thereby allowing the two incompatible ingredients to be delivered in a single-component oral care composition (e.g. a single chamber toothpaste). The combination of the fluoride, water-soluble calcium salt, and chelating agent allows for the delivery of an amount of fluoride ions and calcium ions which is surprisingly effective in the prevention and treatment of dental caries.

Water-Soluble Calcium Salts

[0020] 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.

[0021] 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), 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 described in U.S. Patent No. 6,447,754, Kligerman, et al., issued September 10, 2002.

[0022] The water-soluble calcium salt contains at least about 19% by weight calcium ions. Preferably, the water-soluble calcium salt releases from about 100 to about 1,000 ppm of calcium ions, preferably at least about 250 ppm, into the oral care composition. 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.

(13)

Fluoride-Providing Agents

[0023] The fluoride-providing agents include those known as anti-caries agents. The fluoride-providing agents are sufficiently water soluble to release an anti-cariogenic amount of fluoride ions in water or the saliva. Suitable fluoride-providing agents may be inorganic or organic.

[0024] Inorganic fluoride ion-providing agents include metal, alkali metal, alkaline earth metal and ammonium salts of fluoride, as for example potassium fluoride, ammonium bifluoride, calcium fluoride, a copper fluoride such as cuprous fluoride, barium fluoride, sodium fluoride, sodium fluorosilicate, ammonium fluorosilicate, sodium fluorozirconate, sodium monofluorophosphate, aluminum mono- and di-fluorophosphate, fluorinated sodium calcium polyphosphate, stannous fluoride, lithium fluoride, cesium fluoride, aluminum fluoride, cupric fluoride, indium fluoride, stannous fluorozirconate, ferric fluoride, nickel fluoride, palladium fluoride, silver fluoride, zirconium fluoride, and mixtures thereof. Preferred inorganic fluoride ion-providing agents are sodium fluoride and sodium monofluorophosphate.

[0025] 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, octylethanolamine hydrofluoride, octyltrimethylammonium fluoride, dodecylethyldimethylammonium fluoride, tetraethylammonium fluoride, dilauryldimethylammonium fluoride, δ 8-9

14

octadecenylbenzyltrimethylammonium fluoride, dioctyldiethylammonium fluoride, cyclohexylcetyltrimethylammonium fluoride, furfuryllauryldimethylammonium fluoride, phenoxyethylcetyltrimethylammonium fluoride, N:N'-tetramethyl-N:N'-dilaurylethylenediammonium difluoride, N-cetylpyridinium fluoride, N:N-dilaurylmorpholinium fluoride, N-myristyl-N-ethylmorpholinium fluoride, N-(octylaminocarbonyl)ethyl-N-benzyltrimethylammonium fluoride, N-(B-hydroxydodecyl)trimethylammonium fluoride, N-phenyl-N-hexadecyldiethylammonium fluoride, N-cyclohexyl-N-octadecyldimethylammonium fluoride, N-(2-carbomethoxyethyl)-N-benzyltrimethylammonium 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.

[0026] 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 to about 1500 ppm fluoride ion. The fluoride-providing agent may be present in the composition at from about 0.001% to about 3% by weight.

#15

Chelating Agents

[0027] Chelating agents have the ability to complex with and inactivate metallic ions in order to prevent their adverse effects on the stability or appearance of oral care other products. In embodiments of the present invention, chelating agents stabilize the ionic fluoride source in the presence of the soluble calcium salt and provides a surprisingly superior anti-caries effect. The chelating agent prevents the precipitation of the calcium ions and the fluoride ions, such as those from CGP and sodium fluoride, for example.

[0028] Chelating agents useful herein include, but are not limited to: acrylic acid/acrylamidomethyl propane, beta-alanine diacetic acid, aminotrimethylene phosphonic acid, calcium disodium EDTA, citric acid, citrus medica vulgaris fruit extract, cyclodextrin, cyclohexanediamine tetracetic acid, diammonium citrate, diammonium EDTA, diethylenetriamine pentamethylene, phosphonic acid, dipotassium EDTA, disodium azacycloheptane diphosphonate, disodium EDTA, disodium polyphosphate, EDTA, etidronic acid, galactaric acid, galacturonic acid, alpha-glucan, gluconic acid, glucuronic acid, HEDTA, humic acids, hydroxypropyl cyclodextrin, lauroyl ethylenediamine triacetic acid, methyl cyclodextrin, methyl dihydroxybenzoate, oxyquinoline, oxyquinoline sulfate, pentapotassium triphosphate, pentasodium aminotrimethylene phosphonate, pentasodium ethylenediamine tetramethylene phosphonate, pentasodium pentetate, pentasodium triphosphate, pentetic acid, phosphonobutanetricarboxylic acid, phytic acid, potassium citrate, potassium EDTMP, potassium gluconate, potassium polyphosphate, potassium trisphosphonomethylamine oxide, hibonic acid, sulfonic

acid copolymer, sodium chitosan methylene phosphonate, sodium citrate, sodium diethylenetriamine pentamethylene phosphonate, sodium dihydroxyethylglycinate, sodium EDTMP, sodium gluceptate, sodium gluconate, sodium glycereth-1 polyphosphate, sodium hexametaphosphate, sodium lauroyl ethylenediamine triacetate, sodium metaphosphate, sodium metasilicate, sodium phytate, sodium polydimethylglycinophenolsulfonate, sodium polyphosphate, sodium trimetaphosphate, TEA-cocamide diacetate, TEA-EDTA, TEA-polyphosphate, tetrahydroxyethyl ethylenediamine, tetrahydroxypropyl ethylenediamine, tetrahydroxypropyl ethylenediamine dioleate, tetrapotassium etidronate, tetrapotassium polyphosphate, tetrasodium dicarboxymethyl aspartate, tetrasodium EDTA, tetrasodium etidronate, tetrasodium glutamate diacetate, tetrasodium iminodisuccinate, tetrasodium polyphosphate, tripotassium EDTA, trisodium dicarboxymethyl alaninate, trisodium EDTA, trisodium ethylenediamine disuccinate, trisodium fructose diphosphate, trisodium hEDTA, trisodium NTA, and trisodium phosphate. Preferred chelating agents include tetrasodium polyphosphate, hexametaphosphate, pentasodium triphosphate, and tetrapotassium polyphosphate.

[0029] The chelating agent is present in an amount sufficient to prevent the interaction between the fluoride-providing agent, such as sodium fluoride, with other ingredients in the oral care composition. One skilled in the art understands that the amount may be tailored relative to the number of potential interactions between the components of the composition and the relative percentages thereof. For example, in an embodiment comprising sodium fluoride, the chelating agent may be present in amount sufficient to prevent interaction between the water-soluble

~~17~~ (17)

calcium salt and the sodium fluoride. In an embodiment comprising abrasives, the chelating agent may be present in an amount sufficient to prevent interaction between the water-soluble calcium salt, the fluoride providing agent, and a silica abrasive, such as those disclosed later herein. The inclusion of anti-caries ingredients, such as xylitol, for example, may also impact the amount of chelating agent present in the composition because the addition of supplemental anti-caries agents may alter the amount of water-soluble calcium salt or fluoride in the oral care composition. As shown in Example 5, later herein, the amount of chelating agent employed may also impact the microbial robustness of the composition. The chelating agent is preferably present in the invention at from about 0.25% up to about 2% by weight, more preferably from about 0.5% to about 1% by weight.

Preservatives

[0030] Compositions of the present invention may also include preservatives such as propyl paraben (propyl parahydroxy benzoate), 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.

[0031] The preservative is present in the composition in an amount sufficient to maintain the chemical and physical integrity of the oral care composition. Also, the preservative makes the composition more effective against cariogenic

bacteria such as *S. mutans*. The preservative is present in the composition at about 0.001% to about 0.2% by weight.

Xylitol

[0032] 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 *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 10% to about 15% by weight.

[0033] In various embodiments, it may be desirable to provide the xylitol and the water-soluble calcium salts such that they are present in the composition in a ratio of at least 10:1 by weight or a molar ratio of at least 12:1, respectively. In various embodiments, the weight ratio of xylitol to calcium salt may be up to about 200:1 and the molar ratio may be up to about 240:1. Example xylitol to calcium salt weight ratio ranges include from about 10:1 to about 200:1 and from about 65:1 to about 80:1, respectively.



Orally Acceptable Carrier

[0034] 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 composition 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.

[0035] 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 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.

[0036] 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, anti-caries agents, 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

20

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

[0037] 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.

[0038] 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).

[0039] 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.

[0040] Surfactants useful in the present embodiment include anionic, cationic, 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.

[0041] 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

[0042] The term "confectionery composition" as used herein includes within its meaning chewing gum, and orally soluble tablets, beads, and lozenges. Saliva dissolves the lozenge, films, or components of the chewable gum product and promotes prolonged contact with oral surfaces. Delivery of the composition in a lozenge, tablet, bead, film, or chewing gum form ensures that an adequate dosage



of the anti-caries ingredients are delivered to the oral surface when the product is used.

Lozenge/Bead/Tablet

[0043] The orally acceptable vehicle or carrier in a lozenge, bead, or tablet is a non-cariogenic, solid, water-soluble, polyhydric alcohol (polyol), such as mannitol, xylitol, sorbitol, malitol, 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.

[0044] 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

[0045] The chewing gum of the present invention is preferably a sugarless chewing gum containing the anti-caries composition. 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.

[0046] 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 concentration of about 10% to about 40% and preferably about 20% to about 35% by weight.

[0047] 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

[0048] 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.

26
29

Dentifrices

[0049] 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

[0050] 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, 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

[0051] 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

[0052] 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, 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 C_{8-20} alkyl sulfates, sulfonated monoglycerides of C_{8-20} 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

28
29

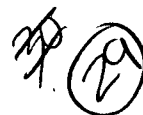
poloxamers, polyoxyethylene sorbitan esters, fatty alcohol ethoxylates, alkylphenol ethoxylates, tertiary amine oxides, tertiary phosphine oxides, dialkyl sulfoxides and the like. Suitable amphoteric surfactants include without limitation derivatives of C₈₋₂₀ aliphatic secondary and tertiary amines having 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

[0053] 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.

2/2
(28)Abrasives

[0054] 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 generally about 0.1 to about 30 μm , for example about 1 to about 20 μm or about 5 to about 15 μm .



Water

[0055] 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

[0056] 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, eucalyptus oil, citrus oils, fruit oils and essences including those derived from lemon, orange, lime, grapefruit, apricot, banana, grape, apple, strawberry, cherry, pineapple, etc., bean- and nut-derived flavors such as coffee, cocoa, cola, peanut,



almond, etc., adsorbed and encapsulated flavorants, and 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 guaithol, 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

[0057] 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, 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

[0058] 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, titaniated 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.

Humectants

[0059] 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 50% by weight, for example about 2% to about 25% by weight or about 5% to about 15% by weight.

pH Modifying Agents

[0060] 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 carboxylic, phosphoric, and sulfonic acids, acid salts (e.g., monosodium citrate, disodium citrate, monosodium malate, etc.), alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide, carbonates such as sodium carbonate, bicarbonates, sesquicarbonates, borates, silicates, phosphates (e.g., monosodium phosphate, trisodium phosphate, polyphosphate salts, etc.), imidazole, and mixtures thereof. One or more pH modifying agents are optionally present in a total amount effective to maintain the composition in an orally acceptable pH range.



Mouth-feel Agents

[0061] 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

[0062] 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, anti-caries agents, in addition those mentioned earlier herein, tartar control agents, periodontal actives, abrasives, breath freshening agents, malodour control agents, 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.

[0063] 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.

[0064] 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 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.

[0065] 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 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.

[0066] 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.

[0067] 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.

[0068] 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. 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.

[0069] 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.

[0070] 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.

[0071] 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, lupitidine, donetidine, famotidine, roxatidine, pifatidine, lamtidine, BL-6548, BMY-25271, zaltidine, 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.

[0072] 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.

[0073] 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.

[0074] 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.

METHODS

[0075] Methods are provided to treat or prevent dental caries comprising administering a safe and effective amount of an oral care composition to the oral cavity of the subject, the composition comprising: a water-soluble calcium salt, a chelating agent, and a fluoride-providing agent. The oral care composition is contacted with the oral surface of the mammalian subject to thereby provide fluoride, calcium, and phosphate ions to promote remineralization and prevent demineralization of the teeth in a highly efficacious manner, without any negative interaction between the water-soluble calcium salt, fluoride-providing agent, chelating agent, and the orally acceptable vehicle.

[0076] 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.

40

[0077] 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 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.

[0078] The oral compositions of the present invention may be prepared by suitably mixing the ingredients. For instance, in the preparation of a mouthrinse, the water-soluble calcium salt, fluoride-providing agent, and chelating agent 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.

[0079] The invention is illustrated in the following examples.

Examples

Example 1

[0080] An oral care composition is prepared with the materials of the following table. Calcium glycerophosphate (CGP) is present in the composition at 0.13% by weight and delivers calcium ions to the composition. Sodium fluoride is



present in the composition at 0.32% by weight and delivers fluoride ions to the composition. Tetrasodium polyphosphate (TSPP) is present in the composition at 1.0% by weight and prevents precipitation of the calcium ions from the CGP and the fluoride ions from the sodium fluoride. The reduction in plaque formation and the 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%	30.000
Xylitol	10.000
Deionized Water	39.560
Polyethylene Glycol 600	1.000
Carboxymethyl Cellulose (CMC7MF)	1.000
Xanthan Gum	0.300
Sodium Saccharin	0.200
Tetrasodium Polyphosphate	1.000
Sodium Fluoride	0.320
Calcium Glycerophosphate	0.130
Abrasive silica (Zeodent 115)	5.000
Thickening Silica (Zeodent 165)	8.000
Titanium Dioxide	0.500
Sodium Lauryl Sulfate	2.000
Flavor Oil	0.900
Methyl Paraben	0.075
Propyl Paraben	0.015
Total	100.0

Example 2

[0081] An oral care composition is prepared according to Example 1. The composition includes an increased amount of parabens having 0.125% by weight methyl paraben and 0.025% by weight propyl paraben. The amount of water in the composition is reduced to 38.96% by weight. Substantially similar results in remineralization and caries prevention are achieved.

Example 3

[0082] An oral care composition is prepared by admixing the ingredients in the following table.

Ingredient	Weight Percent
Sorbitol 70%	40.000
Deionized Water	39.280
Polyethylene Glycol 600	1.000
Carboxymethyl Cellulose (CMC7MF)	1.000
Xanthan Gum	0.300
Sodium Saccharin	0.200
Tetrasodium Polyphosphate	0.500
Sodium Monofluorophosphate	1.100
Calcium Glycerophosphate	0.130
Abrasive Silica (Zeodent 115)	5.000
Thickening Silica (Zeodent 165)	8.000
Titanium Dioxide	0.500
Sodium Lauryl Sulfate	2.000
Flavor Oil	0.900
Methyl Paraben	0.075
Propyl Paraben	0.015
Total	100.0

42

Example 4

[0083] Formulations 1, 2, and 3 are prepared according to the following table. Each formulation contains 0.32% by weight sodium fluoride and 0.13% by weight calcium glycerophosphate. Formulation 1 contains 0.50% by weight TSPP, formulation 2 contains 0.75% by weight TSPP, and formulation 3 contains 1.0% by weight TSPP. All formulations are brought to final volume with a mixture of water, buffers, surfactants, silica, thickeners, and flavorants. Each formulation delivers an anti-carries effective amount of soluble fluoride. Formulation 3, having a TSPP concentration of 1.0% by weight provides the highest amount of soluble fluoride.

Formulation	Sodium Fluoride	Calcium Glycerophosphate	Tetrasodium Polyphosphate (TSPP)
1	0.32%	0.13%	0.50%
2	0.32%	0.13%	0.75%
3	0.32%	0.13%	1.00%

Example 5

[0084] Formulations A and B are prepared according to the following table. Formulation A is prepared with 63% by weight sorbitol, 1% by weight polyethylene glycol (600 MW), 1.1% by weight sodium monofluorophosphate (MFP), and a flavor. Formulation B is prepared with 68% by weight sorbitol, 1% by weight polyethylene glycol (600 MW), 1.1% by weight sodium monofluorophosphate (MFP), and a flavor. The formulations A₁ and B₁ are also prepared and are substantially identical to A and B, respectively, except for having 0.5% by weight tetrasodium polyphosphate is added to each formulation. All formulations are brought to final volume with a



mixture of water, buffers, surfactants, and silica. The addition of TSPP to formulations A₁ and B₁ provides greater microbial robustness against *Burkholderia cepacia*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Staphylococcus aureus*, and *Staphylococcus saprophyticus* as compared to formulations without TSPP.

Ingredient	Formulation			
	A	A ₁	B	B ₁
Sorbitol	63	63	68	68
Polyethylene Glycol 600	1	1	1	1
Sodium Monofluorophosphate	1.1	1.1	1.1	1.1
Flavor	1.0	1.0	1.0	1.0
TSPP	0.5	0.5	0.5	0.5

Example 6

[0085] Formulations C and D are prepared, each having 40% by weight water content. Formulation C includes 0.25% by weight TSPP and has an increased microbial robustness as compared to formulation D which does not include TSPP.

Formulation	Ingredients
C	40% Sorbitol 40% Water 0.13% Calcium glycerophosphate 1.1% Sodium monofluorophosphate
D	40% Sorbitol 40% Water 0.13% Calcium glycerophosphate 1.1% Sodium monofluorophosphate 0.25% TSPP

4/6 (15)

Example 7

[0086] Formulation D is prepared as described in Example 6 and additionally includes 63% by weight sorbitol, 0.075% by weight methyl paraben and 0.015% by weight propyl paraben preservatives. The addition of parabens to the formulation provides greater microbial robustness as compared to the formulation without parabens.

Example 8

[0087] The oral care composition according to Example 1 is administered to a German shepherd subject having advanced 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.

Example 9

[0088] 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.

[0089] 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



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



CLAIMS

What is claimed is:

1. An oral care composition, comprising a water-soluble calcium salt, a chelating agent, and a fluoride-providing agent.
2. 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 combinations thereof.
3. An oral care composition according to claim 2, wherein said water-soluble calcium salt comprises calcium glycerophosphate.
4. An oral care composition according to claim 3, wherein said calcium glycerophosphate is a mixture of α -calcium glycerophosphate and β -calcium glycerophosphate.
5. An oral care composition according to claim 1, comprising from about 0.01% to about 1% by weight of said water-soluble calcium salt.
6. An oral care composition according to claim 5, comprising from about 0.08% to about 0.3% by weight of said water-soluble calcium salt.



7. An oral care composition according to claim 1, wherein said chelating agent is selected from the group consisting of: tetrasodium polyphosphate, hexametaphosphate, pentasodium triphosphate, tetrapotassium polyphosphate, and combinations thereof.

8. An oral care composition according to claim 7, wherein said chelating agent comprises tetrasodium polyphosphate.

9. An oral care composition according to claim 1, wherein said chelating agent is present at about 0.25% to about 2% by weight.

10. An oral care composition according to claim 9, wherein said chelating agent is present at about 0.5% to about 1% by weight.

11. An oral care composition according to claim 1, wherein said fluoride-providing agent is at least partially water-soluble or completely water-soluble.

12. An oral care composition according to claim 11, wherein said fluoride-providing agent comprises sodium fluoride.

13. An oral care composition according to claim 11, wherein said fluoride-providing agent is present in an amount sufficient to provide from about 200 ppm to about 3000 ppm fluoride ion to said composition.



14. An oral care composition according to claim 11, wherein said fluoride-providing agent is present in an amount from about 0.001% to about 3% by weight.

15. An oral care composition according to claim 1, further comprising xylitol.

16. An oral care composition according to claim 15, wherein the weight ratio of xylitol to water-soluble calcium salt is from about 10:1 to about 200:1.

17. An oral care composition according to claim 16, wherein said weight ratio is from about 65:1 to about 80:1.

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

19. 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, an antibacterial agent, and a preservative.

48 69

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

21. 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 an oral cavity of the subject, said composition comprising a water-soluble calcium salt, a chelating agent, and a fluoride-providing agent.

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

23. A method according to claim 21, wherein said chelating agent is selected from the group consisting of: tetrasodium polyphosphate, hexametaphosphate, pentasodium triphosphate, tetrapotassium polyphosphate, and combinations thereof.

24. A method according to claim 21, wherein said composition further comprises xylitol.

25. A method according to claim 21, wherein said administering comprises applying said oral care composition to an oral surface at least once daily.

825

26. A method according to claim 21, wherein said oral care composition is selected from the group consisting of: mouth rinses, mouth washes, liquid dentifrices, dental films, dental strips paint on gels, dental beads, confectionaries, lozenges, gums, toothpastes, dental gels, dental creams, and toothpowders.

27. A method according to claim 21, wherein said oral care composition further comprises at least one of a surfactant, a humectant, a sweetener, a thickener, an abrasive, a flavorant, an antibacterial agent, and a preservative.

28. An oral care composition comprising:

- a) calcium glycerophosphate;
- b) tetrasodium polyphosphate;
- c) sodium fluoride; and
- d) an orally acceptable carrier.

29. An oral care composition according to claim 28, further comprising xylitol.

47 (62)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

international application No
PCT/US2005/042164

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K8/19		
ADD. A61K8/21	A61K8/20	A61K8/365
A61Q11/00	A61K8/36	A61K8/368
A61K8/55		
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	US 4 283 385 A (DHABHAR ET AL) 11 August 1981 (1981-08-11) sentences 1-35 claim 1; examples A-C	1, 9, 11, 14, 18-21, 25-27
X	WO 03/059304 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 24 July 2003 (2003-07-24) page 1 - page 2	1-29
X	US 2004/047814 A1 (XU JIN ET AL) 11 March 2004 (2004-03-11)	1-29
----- -/-		
☒ 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.		
G document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
19 May 2006		31/05/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Sierra Gonzalez, M

Handwritten marks: a circled 'S' and a signature.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/042164

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 606 912 A (RUDY ET AL) 19 August 1986 (1986-08-19) examples 1-8 -----	1,2,5, 9-14,18, 19,21, 25-27
X	WO 95/07685 A (AMERICAN DENTAL ASSOCIATION HEALTH FOUNDATION) 23 March 1995 (1995-03-23) claims 1,2,6; examples 1,2 -----	1,2,11, 12,18, 19,21, 25,26
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 09, 30 July 1999 (1999-07-30) & JP 11 106322 A (KAO CORP), 20 April 1999 (1999-04-20) abstract -----	1-29

54

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/042164

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:

- ☒ Claims Nos.: 21-27
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 21-27 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
- ☐ 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:
- ☐ 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:

- ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
- ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- ☐ 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.:
- ☐ 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/US2005/042164

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4283385	A	11-08-1981	AU 536042 B2	12-04-1984
			AU 6909081 A	12-11-1981
			CA 1150634 A1	26-07-1983
			EP 0040738 A2	02-12-1981
			JP 1007963 B	10-02-1989
			JP 1522079 C	12-10-1989
			JP 57004911 A	11-01-1982
			ZA 8102348 A	28-04-1982
WO 03059304	A	24-07-2003	AU 2002351356 A1	30-07-2003
			CA 2469431 A1	24-07-2003
			CN 1610535 A	27-04-2005
			EP 1461006 A1	29-09-2004
			MX PA04006542 A	04-10-2004
US 2004047814	A1	11-03-2004	NONE	
US 4606912	A	19-08-1986	NONE	
WO 9507685	A	23-03-1995	AT 173610 T	15-12-1998
			CA 2171639 A1	23-03-1995
			DE 69414865 D1	07-01-1999
			DE 69414865 T2	05-08-1999
			DK 719130 T3	09-08-1999
			EP 0719130 A1	03-07-1996
			ES 2125485 T3	01-03-1999
			JP 9507831 T	12-08-1997
			JP 3739392 B2	25-01-2006
JP 11106322	A	20-04-1999	JP 3354095 B2	09-12-2002

45

(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 2006/068753 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 8/19 (2006.01) A61K 8/368 (2006.01)
A61K 8/21 (2006.01) A61K 8/55 (2006.01)
A61K 8/20 (2006.01) A61Q 11/00 (2006.01)
A61K 8/365 (2006.01) A61Q 8/36 (2006.01)
- (21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/US2005/042164
- (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:
11/020,014 21 de Diciembre de 2004 (21.12.2004) EU
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados menos los Estados Unidos): COLGATE-PALMOLIVE COMPANY [EU/EU]; 300 Park Avenue, New York, New York 10022 (EU).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (solo para los Estados Unidos): ROBINSON, Richard, S. [EU/EU]; 51 Ketchum Road, belle Mead, NJ 08502 (EU). MANDANAS, Benjamin, Y. [PH/EU]; 34 Polo Club Drive, Freehold, NJ 07728 (EU). MILLER, Jeffrey, M. [EU/EU]; 145 Marsh Avenue, Sayerville, NJ 08872 (EU). JOSIAS, Wilbens [EU/EU]; 330 Harvey Avenue, North Plainfield, NJ 07063 (EU). WESTLAKE, John, D. [EU/EU]; P.O. Box 136, Glen Gardner, NJ 08826 (EU).
- (74) Agente: BULLOCK, Kristyne, A.; COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, 909 River Road, Piscataway, New Jersey 08855 (EU).

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

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- referente al derecho por parte del solicitante de solicitar y de ser concedido la patente (Regla 4.17 (ii)) para todas las designaciones
- referente al derecho del solicitante de reivindicar prioridad de una solicitud anterior (Regla 4.17 (iii)) para todas las designaciones

Publicado:

- con el informe de búsqueda internacional
- antes del vencimiento del tiempo límite para modificar las reivindicaciones y a ser publicada nuevamente en caso de recibir modificaciones

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: COMPOSICIÓN DE CUIDADO ORAL ANTICARIES CON UN AGENTE QUELANTE

(57) Resumen: Una composición para le cuidado oral que comprende una sal de calcio soluble en agua, un agente que proporciona flúor, y un agente quelante. También se proporcionan métodos para tratar o prevenir la caries dental.

5057

COMPOSICIÓN DE CUIDADO ORAL ANTICARIES CON UN AGENTE QUELANTE

INTRODUCCIÓN

[0001] La presente invención se refiere a composiciones de cuidado oral, en particular composiciones para la prevención de caries.

[0002] Las caries dentales son causadas por la producción de ácido por ciertas bacterias, tales como *Streptococcus mutans* (en adelante *S. mutans*). *S. mutans* produce glucanos pegajosos y adhesivos, y fructanos a partir de azúcares fermentable, en particular sacarosa, que promueve la adhesión de bacterias a las superficies orales. El *S. mutans* puede estar contenido en la placa dentaria, el material blando formado por una masa compleja de bacterias en una matriz de polisacáridos que rodea los dientes. Una placa cariogénica que contiene una elevada proporción de *S. mutans* a menudo puede contener 2×10^8 de bacterias por mg de peso húmedo y rápidamente convierte los azúcares fermentables (sacarosa, glucosa o fructosa, por ejemplo) y genera suficiente ácido para disminuir el pH de la placa hasta 5,5 o inferior.

[0003] La desmineralización del esmalte tiene lugar en un ambiente oral con pH bajo, dado que se altera el equilibrio natural entre la hidroxiapatita que se disuelve del esmalte del diente y la hidroxiapatita que se forma sobre o en el diente a partir de las sustancias que se encuentran naturalmente en la saliva. Mientras que la saliva puede reducir la acidez del ambiente oral y proveer una fuente continua de calcio y fosfato al esmalte dental, que tiende a remineralizar el esmalte e inhibir o revertir el proceso de la carie, una vez que el ataque del ácido causa suficiente progresión de la desmineralización se desarrolla una lesión de caries completa. Para el análisis ulterior, ver la patente de los Estados Unidos N° 6.136.298, Gaffar, et al, emitida el 24 de octubre de 2000; la patente de los Estados Unidos N° 5.378.131, de Greenberg, emitida el 3 de enero de 1995; y la patente de los Estados Unidos N° 5.089.255, de Gaffar, et al., emitida el 18 de febrero de 1992.

[0004] Los métodos actuales para la prevención de caries dental incluyen la inhibición de la producción de ácido por las bacterias en la placa, al alterar el metabolismo de *S. mutans* o producir toxinas para matar las células. Los tratamientos con flúor se pueden usar como parte de un régimen de cuidado oral personal o profesional, a fin de prevenir las caries y favorecer la remineralización. Además, se puede favorecer la remineralización al usar glicerofosfato de calcio en una composición de cuidado oral. Si bien el flúor y el glicerofosfato de calcio se conocen individualmente por su eficacia anticaries, las composiciones se consideran incompatibles, dado que los efectos anticaries de cada uno de los componentes se cancelan cuando precipitan el ion calcio y el ion flúor.

[0005] En consecuencia, se mantiene la necesidad de proveer composiciones de cuidado oral

anticariogénico. Sería conveniente proveer una composición de cuidado oral que prevenga contra las condiciones cariogénicas y remineralice el esmalte desmineralizado. También sería deseable proveer una composición de cuidado oral que combine flúor y una sal de calcio hidrosoluble, sin comprometer la eficacia anticaries, debido a la precipitación de los iones.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

[0006] La presente invención se refiere a las composiciones de cuidado oral que comprenden una sal de calcio hidrosoluble, un agente quelante, y un agente proveedor de flúor.

[0007] La presente invención también provee métodos para prevenir o tratar caries dental que comprende administrar una cantidad segura y efectiva de una composición de cuidado oral a la cavidad oral de un sujeto, la composición que comprende una sal de calcio hidrosoluble, un agente quelante, y un agente proveedor de flúor.

[0008] La presente invención también provee composiciones de cuidado oral que comprenden glicerofosfato de calcio, polifosfato tetrasódico, fluoruro de sodio, y un portador oralmente aceptable.

[0009] Se descubrió que las composiciones y los métodos de la presente invención proveen ventajas respecto de composiciones anticaries entre las conocidas en el arte. Dichas ventajas incluyen proveer una composición de cuidado oral altamente efectiva para remineralizar las superficies dentarias desmineralizadas. Otros usos, beneficios y formas de realización de la presente invención son aparentes a partir de la descripción establecida en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0010] La siguiente descripción de las formas de realización de preferencia es de naturaleza meramente ejemplificativa y de ninguna manera pretende limitar la invención, su aplicación o sus usos.

[0011] Las siguientes definiciones y pautas no limitantes se deben considerar al revisar la descripción de la presente invención establecida en la presente. Los títulos (tales como "Introducción" y "Síntesis") y subtítulos (tales como "Composiciones" y "Métodos") usados en la presente sólo tienen por finalidad la organización general de los temas de la memoria descriptiva de la invención, y no pretenden limitar la descripción de la invención o cualquiera de sus aspectos. En particular, el objeto descrito en la "Introducción" puede incluir aspectos de tecnología dentro del alcance de la invención y puede no constituir una recitación del arte previo. El objeto descrito en la "Síntesis" no es una descripción exhaustiva o completa del alcance total de la invención o de cualquiera de sus formas de realización. La clasificación o el análisis de un material en una sección de la presente especificación de particular utilidad (p. ej., como "sistema" o "portador") se hace por conveniencia, y no se debe inferir que el material necesariamente o solamente actúa de acuerdo con la presente clasificación, cuando se usa en cualquier composición dada.

[0012] La cita de referencias de la presente no constituye admisión de que dichas referencias son

arte previo o tienen relevancia para la patentabilidad de la invención descrita en la presente. Cualquier análisis del contenido de las referencias citadas en la Introducción meramente pretende proveer una síntesis general de aseveraciones hechas por los autores de las referencias, y no constituye una admisión de la exactitud del contenido de dichas referencias. Todas las referencias citadas en la sección de Descripción de la presente memoria descriptiva se incorporan así como referencia en su totalidad.

[0013] La descripción y los ejemplos específicos, si bien indica formas de realización de la invención, sólo tienen fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención. Además, la recitación de múltiples formas de realización con características establecidas no pretende excluir otras formas de realización con características adicionales u otras formas de realización que incorporan diferentes combinaciones de las características establecidas. Se proveen ejemplos específicos con fines ilustrativos sobre la forma de preparar y usar las composiciones y los métodos de la presente invención y, a menos que se especifique otra cosa explícitamente, no pretenden ser una representación de que determinadas formas de realización de la presente invención se hayan o no realizado o probado.

[0014] Tal como se usan en la presente, las palabras "preferido" y "de preferencia" se refieren a formas de realización de la invención que proveen ciertos beneficios, en determinadas circunstancias. Sin embargo, también se pueden preferir otras formas de realización, en las mismas circunstancias, o en otras. Además, la recitación de una o más formas de realización de preferencia no implica que otras formas de realización no sean útiles, y no pretende excluir otras formas de realización del alcance de la invención.

[0015] Tal como se usa en la presente, la palabra "incluye," y sus variantes pretende ser no limitante, de manera tal que la recitación de los elementos de una lista no excluya otros ítems similares que pueden ser de utilidad en los materiales, composiciones, dispositivos y métodos de la presente invención.

[0016] Tal como se hace referencia en la presente, todos los porcentajes de las composiciones son en peso de la composición total, a menos que se especifique otra cosa.

[0017] "Un" y "una", tal como se usan en la presente, indican que "al menos uno" de los ítem está presente. Tal como se usa en la presente, el término "aproximadamente", aplicado al valor del parámetro de una composición o método de la presente invención, indica que el cálculo o la medición del valor permiten cierta imprecisión, sin efecto sustancial sobre los atributos químicos o físicos de la composición o el método. Si por la misma razón la imprecisión provista por "aproximadamente" por otra parte no se entiende en el arte con este significado ordinario, entonces "aproximadamente" tal como se usa en la presente indica una posible variación de hasta 5% del valor.

COMPOSICIONES

[0018] La presente invención provee composiciones de cuidado oral y métodos para la administración o la aplicación, o el uso en un sujeto humano o de otro animal. Tal como se hace referencia en la presente, una "composición de cuidado oral" es cualquier composición adecuada para la administración o aplicación a la cavidad oral de un sujeto humano o animal para mejorar la salud, la higiene o el aspecto del sujeto, de preferencia para proveer beneficios tales como la prevención o el tratamiento de una condición o trastorno de los dientes, encías, mucosa u otro tejido duro o blando de la cavidad oral; la prevención o el tratamiento de una condición o trastorno sistémico; la provisión de beneficios sensitivos, decorativos o cosméticos y sus combinaciones. En diversas formas de realización de preferencia, una composición de cuidado oral no se traga con intención, en cambio se mantiene en la cavidad oral durante un tiempo suficiente para llevar a cabo la utilidad pretendida. De preferencia, los materiales y las composiciones específicas usados en la presente invención son, en consecuencia, farmacéuticamente o cosméticamente aceptables. Tal como se usa en la presente, "cantidad segura y efectiva" o un componente "farmacéuticamente aceptable" se refiere a una composición adecuada para el uso en humanos y/o animales para proveer el beneficio terapéutico, preventivo, sensitivo, decorativo o cosmético deseado, sin indebidos efectos secundarios adversos (tales como toxicidad, irritación y respuesta alérgica) comparables con una razonable relación riesgo/beneficio, cuando se usa en la forma de la presente invención.

[0019] Las composiciones de cuidado oral de la presente invención combinan una sal de calcio hidrosoluble, un agente proveedor de flúor y un agente quelante. La sal de calcio hidrosoluble y el agente proveedor de flúor contribuyen a remineralizar el esmalte dental desmineralizado y prevenir el desarrollo de caries dental. Los agentes quelantes previenen la precipitación de los iones flúor con los iones calcio de la composición, por lo que permiten la provisión de los dos ingredientes incompatibles en una composición de cuidado oral de componente único (p. ej. una pasta dentífrica de cámara única). La combinación de flúor, sal de calcio hidrosoluble, y agente quelante permite proveer una cantidad de iones flúor e iones calcio sorprendentemente efectiva para la prevención y el tratamiento de caries dental.

Sales de calcio hidrosolubles

[0020] Las sales de calcio hidrosolubles incluyen cloruro de calcio, acetato de calcio, butirato de calcio, citrato de calcio, lactato de calcio, salicilato de calcio y glicerofosfato de calcio. De preferencia, la sal se disuelve con facilidad y se mantiene disuelta en agua. Una sal de calcio de preferencia es glicerofosfato de calcio (CGP). Sin pretender estar limitado por ninguna teoría particular, se cree que CGP reduce la desmineralización y/o aumenta la remineralización del esmalte dental. Con bajo pH causado por elevada concentración de *S. mutans* en la placa, la adición de iones calcio y fosfato provee un buffer que modifica el equilibrio de hidroxiapatita hacia

la remineralización. Otros beneficios de CGP incluyen la capacidad para iniciar la remineralización con niveles de pH de apenas 5 y la capacidad de unirse directamente a la superficie del esmalte.

[0021] CGP también se denomina glicerolfosfato de calcio, 1-(dihidrogenofosfato)-1,2,3-propanotriol, sal de calcio, 2-(dihidrogenofosfato)-1,2,3-propanotriol, sal de calcio (1:1), 1,2,3-propanotriol, 2-(dihidrogenofosfato), sal de calcio (1:1), y 1,2,3-propanotriol, mono(dihidrogenofosfato), sal de calcio (1:1). CGP puede estar como hidrato, incluso el monohidrato y dihidrato. CGP también tiene las formas de α -glicerofosfato de calcio o β -glicerofosfato de calcio. El α -glicerofosfato de calcio, el β -glicerofosfato de calcio y sus mezclas se pueden emplear en formas de realización de la invención. Una mezcla de α -CGP y β -CGP puede tener cualquier proporción de α -CGP: β -CGP, por ejemplo, 80 partes de α -CGP y 20 partes de β -CGP. CGP se puede adquirir de NutriScience Innovations, LLC (Fairfield, CT, Estados Unidos) como glicerofosfato de calcio NF-X. En diversas formas de realización, puede ser conveniente combinar CGP y una o más sales de calcio adicionales con propiedades de solubilidad diferentes de CGP. Las diferentes solubilidades pueden proveer mayor control en la cantidad y las proporciones de iones calcio y/o fosfato liberados a la composición, como se describe en la patente de los Estados Unidos N° 6.447.754, Kligerman, et al., emitida el 10 de septiembre de 2002.

[0022] La sal de calcio hidrosoluble contiene al menos aproximadamente 19% en peso de iones calcio. De preferencia, la sal de calcio hidrosoluble se libera como aproximadamente 100 a aproximadamente 1.000 ppm de iones de calcio, de preferencia al menos aproximadamente 250 ppm, a la composición de cuidado oral. La sal de calcio hidrosoluble se encuentra en la composición de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 1 % en peso, de preferencia de aproximadamente 0,08% a aproximadamente 0,3% en peso.

Agentes proveedores de flúor

[0023] Los agentes proveedores de flúor incluyen los conocidos como agentes anticaries. Los agentes proveedores de flúor son suficientemente hidrosolubles para liberar una cantidad de iones fluoruro con acción anticaries al agua o la saliva. Los agentes proveedores de flúor adecuados pueden ser orgánicos o inorgánicos.

[0024] Los agentes proveedores de iones flúor inorgánicos incluyen sales de flúor de metales, metales alcalinos, metales alcalinotérreos y amonio, tales como por ejemplo fluoruro de potasio, difluoruro de amonio, fluoruro de calcio, un fluoruro de cobre tal como fluoruro cuproso, fluoruro de bario, fluoruro de sodio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluorocirconato de sodio, monofluorofosfato de sodio, mono y difluorofosfato de aluminio, polifosfato de fluorado de sodio y calcio, fluoruro estañoso, fluoruro de litio, fluoruro de cesio, fluoruro de aluminio, fluoruro de cobre, fluoruro de indio, fluorocirconato estañoso, fluoruro férrico, fluoruro de níquel, fluoruro de paladio, fluoruro de plata, fluoruro de circonio y sus mezclas. Los agentes proveedores de iones fluoruro

inorgánicos de preferencia son fluoruro de sodio y monofluorofosfato de sodio.

[0025] Los agentes proveedores de iones orgánicos incluyen hidrofluoruro de hexilamina, hidrofluoruro de laurilamina, hidrofluoruro de miristilamina, hidrofluoruro de decanolamina, hidrofluoruro de octadecenilamina, hidrofluoruro de miristoxilamina, hidrofluoruro de dietilaminoetilooctilamida, hidrofluoruro de dietanolaminetiloleilamida, dihidrofluoruro de dietanolaminopropil-N'-octadecenilamina, dihidrofluoruro de 1-etanol-2-hexadecilimidazolina, hidrofluoruro de octoiletanolamina, fluoruro de octiltrimetilamonio, fluoruro de dodeciletildimetilamonio, fluoruro de tetraetilamonio, fluoruro de dilaurildimetilamonio, fluoruro de δ 8-9-octadecenilbencildimetilamonio, fluoruro de dioctildietilamonio, fluoruro de ciclohexilcetildimetilamonio, fluoruro de furfuryl-laurildietilamonio, fluoruro de fenoxietilcetildimetilamonio, difluoruro de N:N'-tetrametil-N:N'-dilauriletildiamonio, fluoruro de N-cetilpiridinio, fluoruro de N:N'-dilaurilmorfolinio, fluoruro de N-miristil-N-etilmorfolinio, fluoruro de N

(octilaminocarboniletal)-N-bencildimetilamonio, fluoruro de N-(B-hidroxidodecil)trimetilamonio, fluoruro de N-fenil-N-hexadecildietilamonio, fluoruro de N-ciclohexil-N-octadecildimetilamoniofluoruro, fluoruro de N-(2-carbometoxietil)-N-bencildimetilamonio, fluoruro de N-(2-carbociclohexoxietil)-N-miristildimetilamonio, fluoruro de N-(2-carbobenciloxietil)-N-dodecildimetilamonio, fluoruro de N-[2-(N:N'-dimetilaminocarbonil)-etil]-N-dodecildietilamonio, fluoruro de N-carboximetil-N-cicosildimetilamonio, olaflur (N'-octadeciltrimetilendiamino-N,N,N'-tris(2-etanol)-dihidrofluoruro), hidrofluoruro de betaína, fluoruro de sarcosina estañoso, fluoruro de alanina estañoso, fluoruro de glicina potásico, fluoruro de sarcosina potásico, hidrofluoruro de glicina, hidrofluoruro de lisina, hidrofluoruro de alanina, fluoruro de betaína circonio y sus mezclas.

[0026] El agente proveedor de flúor está presente en una cantidad suficiente para liberar entre aproximadamente 200 ppm a 3000 ppm de ion fluoruro, de preferencia de aproximadamente 800 a aproximadamente 1500 ppm de ion fluoruro. El agente proveedor de flúor puede estar presente en la composición de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 3% en peso.

Agentes quelantes

[0027] Los agentes quelantes tiene capacidad para formar complejos e inactivar iones metálicos, a fin de prevenir los efectos adversos sobre la estabilidad o el aspecto de otros productos del cuidado oral. En formas de realización de la presente invención, los agentes quelantes estabilizan la fuente de fluoruro en presencia de sales de calcio solubles y provee un efecto anticaries sorprendentemente superior. El agente quelante impide la precipitación de los iones calcio y los iones fluoruro, tales como los que provienen de CGP y fluoruro de sodio, por ejemplo.

[0028] Los agentes quelantes de utilidad en la presente incluyen, sin limitaciones: ácido acrílico/acrilamidometilpropano, ácido beta-alaninodiacético, ácido aminotrimetilenfosónico, EDTA de calcio disodio, ácido cítrico, extracto de frutas cítricas medicinales comunes, ciclodextrina,

ácido ciclohexanodiaminatetracético, citrato de diamonio, EDTA de diamonio, dietilentriaminapentametileno, ácido fosfónico, EDTA dipotasio, azacicloheptanodifosfonato disodio, EDTA disodio, polifosfato disodio, EDTA, ácido etidróico, ácido galáctarico, ácido galacturónico, alfa-glucano, ácido glucónico, ácido glucurónico, HEDTA, ácidos húmicos, hidroxipropilciclodextrina, ácido lauroiletilenediaminotriacético, metilciclodextrina pentasodio, metildihidroxibenzoato, oxiquinolina, sulfato de oxiquinolina, trifosfato de pentapotasio, aminotrimetilenfosfonato de pentasodio, etilendiaminotetrametilenofosfonato de pentasodio, pentetato de pentasodio, trifosfato de pentasodio, ácido pentético, ácido fosfonobutanotricarboxílico, ácido fítico, citrato de potasio, EDTMP de potasio, gluconato de potasio, polifosfato de potasio, óxido de trisfosfometilamina de potasio, ácido hibónico, copolímero de ácido sulfónico, quitosanmetilenfosfonato de sodio, citrato de sodio, dietilentriaminopentametenofosfonato de sodio, dihidroxietilglicinato de sodio, EDTMP de sodio, gluceptato de sodio, gluconato de sodio, gliceretilpolifosfato de sodio, hexametafosfato de sodio, lauroiletilendiaminotriacetato de sodio, metafosfato de sodio, metasilicato de sodio, fitato de sodio, polidimetilglicinofenolsulfonato de sodio, polifosfato de sodio, trimetafosfato de sodio, diacetato de TEA-cocamida, TEA-EDTA, TEA-polifosfato, tetrahidroxietilendiamina, tetrahidroxipropilendiamina, tetrahidroxipropilendiaminodioleato, etidronato de tetrapotasio, polifosfato de tetrapotasio, dicarboximetilaspártato de tetrasodio, EDTA tetrasodio, etidronato de tetrasodio, glutamatodiacetato de tetrasodio, iminodisuccinato de tetrasodio, polifosfato tetrasódico, EDTA tripotasio, dicarboximetilalaninato de trisodio, EDTA trisodio, etilendiaminadisuccinato de trisodio, fructosadifosfato de trisodio, hEDTA trisodio, NTA trisodio y fosfato de trisodio. Los agentes quelantes de preferencia incluyen polifosfato tetrasódico, hexametafosfato, trifosfato de pentasodio, y polifosfato de tetrapotasio.

[0029] El agente quelante está presente en una cantidad suficiente para impedir la interacción entre el agente proveedor de fluoruro, tal como fluoruro de sodio, con otros ingredientes en la composición de cuidado oral. Un experto en el arte comprenderá que la cantidad se puede personalizar según la cantidad de posibles interacciones entre los componentes de la composición y sus porcentajes relativos. Por ejemplo, en una forma de realización que comprende fluoruro de sodio, el agente quelante puede estar presente en una cantidad suficiente para impedir la interacción entre la sal de calcio hidrosoluble y el fluoruro de sodio. En una forma de realización que comprende abrasivos, el agente quelante puede estar presente en una cantidad suficiente para prevenir la interacción entre la sal de calcio hidrosoluble, el agente proveedor de fluoruro, y un abrasivo de sílice, como los que se describen más adelante en la presente. La inclusión de ingredientes anticaries, tales como xilitol, por ejemplo, también puede impactar sobre la cantidad de agente quelante presente en la composición debido a que la adición de agentes anticaries suplementarios puede alterar la cantidad de sal de calcio o fluoruro hidrosoluble en la composición

de cuidado oral. Tal como se muestra en el Ejemplo 5, más adelante, la cantidad de agente quelante utilizada también puede impactar sobre la resistencia antimicrobiana de la composición. El agente quelante de preferencia está presente en la invención de aproximadamente 0,25% hasta aproximadamente 2% en peso, con mayor preferencia de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1 % en peso.

Conservantes

[0030] Las composiciones de la presente invención también pueden incluir conservantes tales como propilparabeno (propilparahidroxibenzoato), metilparabeno, ácido dehidroacético, ácido sórbico, benzoato de sodio, sorbato de potasio y sus mezclas. Estos y otros conservantes adecuados se describen en la patente de los Estados Unidos N.º 5.116.602, Robinson, et al, emitida el 26 de mayo de 1991 y la patente de los Estados Unidos N.º 4.431.628, Gaffar, emitida el 14 de febrero de 1984. Una mezcla de preferencia comprende metilparabeno y propilparabeno.

[0031] El conservante está presente en la composición en una cantidad suficiente para mantener la integridad química y física de la composición de cuidado oral. Además, el conservante hace que la composición sea más efectiva contra bacterias cariogénicas tales como *S. mutans*. El conservante se encuentra presente en la composición de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,2% en peso.

Xilitol

[0032] Xilitol es un hidrato de carbono no cariogénico y tiene diversos usos que incluyen, sin limitaciones, un edulcorante no cariogénico, un humectante y un agente anticaries. Sin pretender estar ligado a ninguna teoría particular, el xilitol parece causar alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono fermentables por *S. mutans* y así disminuyen la formación de placa y reducen la adhesión de la placa a la película. Además, al metabolizar xilitol se forma el metabolito tóxico xilitol-5-fosfato en las células de *S. Mutans*, que puede interferir con la producción de energía por glucólisis y también crear un ciclo innecesario que consume energía. El ciclo consumidor de energía mata al *S. mutans* lo cual da por resultado menos caries. El xilitol puede estar presente en la composición como agente anticaries en aproximadamente 5% a aproximadamente 20% en peso, de preferencia de aproximadamente 10% a aproximadamente 15% en peso.

[0033] En diversas formas de realización, puede ser deseable proveer xilitol y la sal de calcio hidrosolubles, de manera que estén presentes en la composición en una proporción de al menos 10:1 en peso o una relación molar de al menos 12:1, respectivamente. En diversas formas de realización, la relación en peso entre xilitol y sal de calcio puede ser de hasta aproximadamente 200:1 y la relación molar puede ser de hasta aproximadamente 240:1. Los ejemplos de rangos de proporción en peso de xilitol y sal de calcio incluyen de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 200:1 y de aproximadamente 65:1 a aproximadamente 80:1, respectivamente.

Portador oralmente aceptable

[0034] Tal como se usa en la presente, un "portador oralmente aceptable" se refiere a un material o combinación de materiales seguros para el uso en las composiciones de la presente invención, respecto de una proporción razonable de riesgo/beneficio, con la cual se puede asociar la composición, a la vez que se mantiene significativa eficacia. De preferencia, el portador no reduce sustancialmente la eficacia de los materiales activos de las presentes composiciones. La selección de componentes portadores específicos depende de la forma del producto deseado, tales como dentífricos, enjuagues, geles, tinturas, pastas dentales, polvos dentales, pastas preventivas, grageas y gomas.

[0035] El término "cavidad oral", tal como se denomina en la presente, se refiere a la cavidad desde los labios a la epiglotis. La cavidad oral comprende "tejidos duros" que comprenden tejidos tales como los dientes y el soporte periodontal y similares, además de los "tejidos blandos", que comprenden tejidos tales como las encías, la lengua, las superficies de la cavidad bucal, y similares. Dentro del alcance de la presente solicitud, una "superficie oral" incluye los tejidos duros y blandos de la cavidad oral.

[0036] En diversas formas de realización, el vehículo oralmente aceptable usado para preparar la composición de cuidado oral es acuoso. Tal como reconoce un experto en el arte, las composiciones orales de la presente invención opcionalmente incluye otros materiales, tales como por ejemplo, agentes anticaries, agentes desensibilizantes, modificadores de la viscosidad, diluyentes, agentes reductores de tensión superficial, tales como agentes tensioactivos, emulsionantes, y moduladores de espuma, agentes modificadores de pH, abrasivos, humectantes, agentes desensibilizantes bucales, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes, conservantes y sus combinaciones. Se entiende que si bien los atributos generales de cada uno de las categorías de los materiales anteriores puede variar, pueden tener algunos atributos comunes y cualquiera de los materiales determinados puede cumplir múltiples objetivos dentro de dos o más de estas categorías de materiales. De preferencia, los materiales portadores se seleccionan por su compatibilidad con otros ingredientes de la composición.

Enjuagues bucales

[0037] El término "enjuague bucal" en la presente invención se refiere a composiciones orales sustancialmente de carácter líquido, tales como lavados orales, rocíos, o enjuagues. En dicha preparación, por lo general el vehículo oralmente aceptable es una mezcla de agua y alcohol, de preferencia con un humectante y agente tensioactivo como se describe a continuación. Por lo general, la relación en peso de agua y alcohol está en el rango de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1, de preferencia aproximadamente 3:1 a 10:1 y con mayor preferencia de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 8:1. La cantidad total de mezcla de agua-alcohol en este tipo de preparación generalmente está en el rango de aproximadamente 70% a

aproximadamente 99,9% en peso de la preparación. En diversas formas de realización, en general el alcohol es etanol o isopropanol.

[0038] El pH de este líquido y de otras preparaciones de la invención en general está en el rango de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 9. El pH se puede controlar con ácido (p. ej. ácido cítrico o ácido benzoico) o base (p. ej. hidróxido de sodio) o buffer (por ejemplo con combinaciones de citrato, benzoato, carbonato o bicarbonato de sodio, fosfato de hidrógeno disódico o fosfato de dihidrógeno y sodio, por ejemplo).

[0039] Una composición oral acuosa de la presente invención tal como un enjuague bucal se prepara mediante un vehículo acuoso que de preferencia contiene un humectante. El humectante puede ser una mezcla de humectantes, tales como glicerina y sorbitol, y un alcohol polihídrico tal como propilenglicol, butilenglicol, hexilenglicol y polietilenglicol. El contenido de humectante está en el rango de aproximadamente 5% a aproximadamente 40% en peso y de preferencia aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en peso.

[0040] Los agentes tensioactivos de utilidad en la presente forma de realización incluyen agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos y zwitteriónicos. El agente tensioactivo está presente en las composiciones orales acuosas de la presente invención en un rango de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5% en peso, de preferencia de aproximadamente 0,6% a aproximadamente 2,0% en peso.

[0041] Los enjuagues bucales y otras composiciones líquidas (p. ej. dentífricos líquidos) pueden incluir al menos un modificador de viscosidad, de utilidad por ejemplo para inhibir la sedimentación o la separación de ingredientes o favorecer la redispersibilidad ante la agitación de una composición líquida. Se puede usar cualquier modificador de viscosidad oral aceptable, incluso y sin limitaciones aceite mineral, vaselina, arcillas y arcillas organomodificadas, sílices y similares. Uno o más modificadores de viscosidad están opcionalmente presentes en una cantidad total de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10%, por ejemplo aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso de la composición.

Composiciones de confitura

[0042] El término "composición de confitura" tal como se usa en la presente incluye, con este significado, goma de mascar, y comprimidos, perlas o grageas oralmente solubles. La saliva disuelve la gragea, la película o los componentes del producto de la goma de mascar, y favorece el contacto prolongado con las superficies orales. La administración de la composición en forma de una gragea, comprimido, perla, película o goma de mascar asegura la provisión de una dosis adecuada de los ingredientes anticaries a las superficies orales, cuando se usa el producto.

Gragea/perla/comprimido

[0043] El vehículo o portador oralmente aceptable en una gragea, perla o comprimido es un alcohol (poliol) hidrosoluble sólido no cariogénico tal como manitol, xilitol, sorbitol, malitol,

hidrolizado de almidón hidrogenado, glucosa hidrogenada, disacáridos hidrogenados o polisacáridos hidrogenados, de preferencia en una cantidad de aproximadamente 85% a aproximadamente 95% en peso del total de la composición. Se pueden incorporar emulsionantes tales como glicerina y lubricantes de comprimidos, en cantidades menores de aproximadamente 0,1% a 5% en peso, a la formulación de comprimido, perla o gragea, a fin de facilitar la preparación. Los lubricantes adecuados que se pueden incorporar como aceites vegetales incluyen aceite de coco, estearato de magnesio, estearato de aluminio, talco, almidón, poliéteres de polialquilenos tales como los denominados CARBOWAX (Dow Chemical, Midland, Michigan, EE. UU.). Las gomas no cariogénicas adecuadas incluyen kappa carragenano, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, y similares.

[0044] La gragea, perla o comprimido se puede recubrir opcionalmente con un material de cubierta tal como ceras, lacas, carboximetilcelulosa, copolímeros de polietileno/anhídrido maleico o kappa carragenano hasta aumentar el tiempo que tarda el comprimido o la gragea en disolverse en la boca. El comprimido o gragea no recubierto tarda mucho en disolverse, lo cual proporciona una tasa de liberación sostenida de ingredientes activos de aproximadamente 3 a 5 minutos, según el tamaño de la gragea.

Goma de mascar

[0045] La goma de mascar de la presente invención es de preferencia una goma de mascar que contiene la composición anticaries. En general, las formulaciones de goma de mascar contienen, además de una base de goma de mascar, uno o más agentes plastificantes, al menos un agente edulcorante y al menos un agente saborizante.

[0046] Los materiales de base de goma adecuados para el uso de la puesta en práctica de la presente invención son bien conocidos en el arte e incluyen bases de goma naturales o sintéticas o sus mezclas. Las gomas o elástómeros naturales representativos incluyen chicle, goma natural, jelutong, balata, gutapercha, leche caspi, sarva, gutakay, goma corona, perillo, y sus mezclas. Las gomas o elastómeros representativos incluyen copolímeros de butadieno–estireno, poliisobutileno y copolímeros de isobutileno–isopreno. La goma base se incorpora al producto de goma de mascar en una concentración de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% y de preferencia aproximadamente 20% a aproximadamente 35% en peso.

[0047] Los agentes plastificantes o suavizantes comúnmente usados en composiciones de goma de mascar son adecuados para el uso en la presente invención, incluso gelatina, ceras y sus mezclas en cantidades de 0,1% a 5% en peso. Se puede seleccionar un ingrediente de agente edulcorante de un amplio rango de materiales, e incluso los mismos edulcorantes artificiales y polioles usados en la preparación de comprimidos, perlas y grageas. Los edulcorantes polioles tales como sorbitol y malitol se encuentran en la composición de goma de mascar de la presente invención en cantidades de aproximadamente 40% a aproximadamente 80% en peso y de

preferencia aproximadamente 50% a aproximadamente 75% en peso. El edulcorante artificial está presente en la composición de goma de mascar de la presente invención en cantidades de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2% en peso y de preferencia aproximadamente 0,3% a 1% en peso.

Películas

[0048] Las películas de la presente invención pueden estar en la forma de una película de consumo oral, que puede incluir películas solubles o películas con un soporte extractable, como son conocidos por los expertos en el arte. Generalmente, dichas composiciones comprenden un agente formador de película hidrosoluble o dispersable. Los ejemplos no limitantes pueden incluir polímeros hidrosolubles tales como polivinilpirrolidona, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxialquilcelulosas, tales como hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico, alginato de sodio, ésteres de alginato, goma guar, goma xantán, gelatina, óxido de polietileno, polietilengliol, carragenano, pululano, goma de algarroba, además de polímeros dispersables en agua tales como poliacrilatos, copolímeros de carboxivinilo, copolímeros de metilmetacrilato y ácidos poliacrílicos. La película también puede comprender polímeros formadores de película hidrofóbicos, ya sea como capa de soporte removible, o mezclado con un polímero formador de película hidrofílica a fin de alterar las tasas de disolución de la composición de la película. En diversas formas de realización, la película opcionalmente comprende plastificantes, agentes tensioactivos, agentes de relleno, formadores de masa o modificadores de la viscosidad, además de componentes saborizantes y edulcorantes, bien conocidos en el arte.

Dentífricos

[0049] En formas de realización de preferencia de la presente invención, la composición oral puede ser un dentífrico. Tal como se hace referencia en la presente, un "dentífrico" es una composición que sirve para limpiar una superficie dura dentro de la cavidad oral. Dichos dentífricos incluyen polvo dentario, un comprimido dental, pasta dentífrica (crema dental) o gel. En un dentífrico con pasta dental, el vehículo oralmente aceptable puede comprender agua y un humectante, cada uno típicamente en una cantidad que varía de aproximadamente 10% a aproximadamente 80% en peso de la composición oral.

Humectantes

[0050] En diversas formas de realización de la presente invención, glicerina, propilenglicol, sorbitol, polipropilenglicol y/o polietilenglicol (p. ej., 400–600 de peso molecular promedio) son humectantes/portadores adecuados. También son ventajosas las mezclas líquidas de agua, glicerina y sorbitol. En ciertas formas de realización en las cuales el portador es un gel límpido y en las cuales tiene importancia considerar el índice de refracción, la composición comprende aproximadamente 3% a aproximadamente 30% en peso de agua, hasta aproximadamente 70% en

peso de glicerina y aproximadamente 20% aproximadamente 80% en peso de sorbitol.

Espesantes

[0051] En diversas formas de realización, pastas dentales, cremas y geles contienen un agente espesante o gelificante natural o sintético, que además de espesantes de sílice incluye gomas y coloides naturales y sintéticos. En aún otra forma de realización, la composición de la invención comprende al menos un agente espesante de utilidad, por ejemplo, para impartir la consistencia y/o sensación al paladar deseada a la composición. Se puede usar cualquier agente espesante aceptable, incluso, sin limitaciones, carbómeros, también denominados polímeros de carboxivinilo, carragenanos, también denominados musgo irlandés y más particularmente ι-carragenano (iota-carragenano), polímeros celulósicos tales como hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC) y sus sales, p. ej., CMC sódico, gomas naturales tales como karaya, xantán, goma arábica y tragacanto, silicato de aluminio y magnesio coloidal, sílice coloidal y similares. Opcionalmente están presentes uno o más agentes espesantes en una cantidad total de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 15%, por ejemplo aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% o aproximadamente 0,2% a aproximadamente 5% en peso de la composición.

Agentes tensioactivos

[0052] Diversas formas de realización de la presente invención también comprenden un agente tensioactivo, que pueden actuar como agente tensioactivos, emulsionante y/o modulador de espuma. Los agentes tensioactivos generalmente logran una mayor acción preventiva, al dispersar exhaustivamente el sistema antibacteriano en toda la cavidad oral. Se puede usar cualquier agente tensioactivo oralmente aceptables, la mayoría de los cuales son aniónicos, no iónico o anfóteros. Los agentes tensioactivos aniónicos adecuados incluyen, sin limitaciones, sales hidrosolubles de alquil C₈₋₂₀ sulfatos, monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos C₈₋₂₀, sarcosinatos, tauratos y similares. Los ejemplos ilustrativos de estas y otras clases incluyen laurilsulfato de sodio, monoglicéridosulfonato de sodio de coco, laurilsarcosinato de sodio, laurilisoetionato de sodio, lauretcarboxilato de sodio y dodecilbencenosulfonato de sodio. Los agentes tensioactivos no iónicos adecuados incluyen sin limitaciones, poloxámeros, ésteres de polioxietilensorbitano, etoxilatos de alcohol graso, etoxilatos de alquilfenol, óxidos de aminas terciarias, óxidos de fosfinas terciarias, dialquilsulfóxidos y similares. Los agentes tensioactivos anfóteros adecuados incluyen, sin limitaciones, derivados de aminas C₈₋₂₀ alifáticas secundarias y terciarias con un grupo aniónico, tal como carboxilato sulfato, sulfonato, fosfato o fosfonato. Un ejemplo adecuado es cocoamidopropilbetaína. Uno o más agentes tensioactivos están opcionalmente presentes en una cantidad total de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10%, por ejemplo aproximadamente 0,05% a aproximadamente 5% o aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2% en peso de la composición.

Moduladores de espuma

[0053] Los moduladores de espuma de utilidad en la presente incluyen materiales que operan para aumentar la cantidad, el espesor, o la estabilidad de la espuma generada por la composición (p. ej., composiciones dentífricas) con agitación. Se puede usar cualquier modulador de espuma oralmente aceptable, incluso polietilenglicoles (PEG), también denominados polioxietilenos. Son adecuados los PEG de alto peso molecular, incluso los que tienen peso molecular promedio de aproximadamente 200000 a aproximadamente 7.000000, por ejemplo aproximadamente 500000 a aproximadamente 5.000.000 o aproximadamente 1.000000 a aproximadamente 2.500000. Opcionalmente, se encuentran presentes uno o más PEG en una cantidad total de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso, por ejemplo aproximadamente 0,2% a aproximadamente 5% en peso o aproximadamente 0,25% a aproximadamente 2% en peso.

Abrasivos

[0054] En diversas formas de realización de la presente invención, en las cuales el vehículo de la composición de cuidado oral es sólido o una pasta, la composición oral de preferencia comprende un material abrasivo o agente pulidor dentalmente aceptable, que pueden servir para pulir el esmalte dental o proveer un efecto blanqueador. Se puede usar cualquier abrasivo oralmente aceptable, pero se deben seleccionar los tipos, la finura (el tamaño de las partículas) y la cantidad de manera tal que el esmalte dental no es sometido a abrasión con el uso normal de la composición. Los abrasivos adecuados incluyen, sin limitaciones, sílice, por ejemplo en la forma de gel de sílice, sílice hidratado o sílice precipitado, alúmina, fosfatos insolubles, carbonato de calcio, abrasivos resinosos tales como productos de condensación de urea-formaldehído y similares. Entre los fosfatos insolubles de utilidad como abrasivos se cuentan ortofosfatos, polimetafosfatos y pirofosfatos. Son ejemplos ilustrativos ortofosfato dicálcico dihidrato, pirofosfato de calcio, β -pirofosfato de calcio, fosfato de tricalcio, polimetafosfato de calcio y polimetafosfato desoído insoluble. Opcionalmente se encuentran uno o más abrasivos en la cantidad total de abrasivo efectivo, en general aproximadamente 5% a aproximadamente 70%, por ejemplo aproximadamente 10% a aproximadamente 50% o aproximadamente 15% a aproximadamente 30% en peso de la composición. El tamaño promedio de partículas de un abrasivo, si existe, generalmente es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 μm , por ejemplo aproximadamente 1 a aproximadamente 20 μm o aproximadamente 5 a aproximadamente 15 μm .

Agua

[0055] En diversas formas de realización de la presente invención también hay agua presente en la composición oral, como se hizo referencia con anterioridad. El agua empleada en la preparación de pastas dentales, geles y enjuagues bucales comercialmente adecuados de preferencia debe ser desionizada y libre de impurezas orgánicas. El agua es agua libre que se agrega, más la introducida con otros materiales, por ejemplo, la agregada con sorbitol. Generalmente, el agua comprende de aproximadamente 10% a 50%, de preferencia de aproximadamente 20% a 40% en

peso, de las composiciones de pasta dental de la presente. El agua es un diluyente de preferencia y en algunas composiciones tales como enjuagues bucales y líquidos blanqueadores suele ir acompañado de un alcohol, p. ej., etanol. La relación en peso de agua y alcohol en una composición de enjuague bucal generalmente es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1, por ejemplo aproximadamente 3:1 a aproximadamente 20:1 o aproximadamente 4:1 a aproximadamente 10:1.

Agente saborizante

[0056] Los saborizantes de utilidad en la presente incluyen cualquier material o mezcla de materiales que operan para mejorar el sabor de la composición. Se puede usar cualquier saborizante oralmente aceptable natural o sintético, por ejemplo aceites saborizantes, aldehídos saborizantes, ésteres, alcoholes, materiales similares y sus combinaciones. Los saborizantes incluyen vainillina, salvia, mejorana, aceite de perejil, aceite de menta fresca, aceite de canela, aceite de gaulteria (salicilato de metilo), aceite de menta peperina, aceite de clavo de olor, aceite de laurel, aceite de anís, aceite de eucalipto, aceites de cítricos, aceites y esencias frutales que incluyen los derivados de limón, naranja, lima, pomelo, damasco, banana, uva, manzana, frutilla, cereza, ananá, etc., sabores derivados de porotos y nueces tales como café, cacao, cola, maní, almendra, etc., saborizantes adsorbidos y encapsulados, y sus mezclas. También quedan abarcados en los saborizantes de la presente los ingredientes que proveen fragancia y/o otros efectos sensoriales en la boca, tales como efectos refrescantes o caldeantes. Dichos ingredientes incluyen mentol, acetato de mentilo, lactato de mentilo, alcanfor, aceite de eucaliptos, eucaliptol, anetol, eugenol, casia, oxanona, α -irisona, propenilguayetol, timol, linacol, benzaldehído, cinamalaldehído, N-etil-p-mentan-3-carboxamina, N,2,3-trimetil-1-2-isopropilbutanamida, 3-1-mentoxipropano-1,2-diol, cinamalaldehído de acetalglicerol (CGA), metonglicerolacetal (MGA), y sus mezclas. Uno o más saborizantes están opcionalmente presentes en una cantidad total de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5% en peso, opcionalmente en diversas formas de realización de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2% en peso, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2,5% en peso, y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5% en peso.

Edulcorantes

[0057] Los edulcorantes entre los de utilidad en la presente incluyen edulcorantes oralmente aceptables naturales o artificiales, nutritivos o no nutritivos. Dichos edulcorantes incluyen dextrosa, oxidextrosa, sacarosa, maltosa, dextrina, azúcar invertida seca, manosa, xilosa, ribosa, fructosa, levulosa, galactosa, jarabe de maíz (incluso jarabe de maíz de alta fructosa y jarabes de maíz sólidos), almidón parcialmente hidrolizado, hidrolizado de almidón hidrogenado, sorbitol, manitol, xilitol, maltitol, isomalta, aspartamo, neotamo, sacarina y sus sales, sucralosa, edulcorantes basada en dipéptidos, ciclamatos, dihidrocalconas y sus mezclas. Uno o más edulcorantes están

opcionalmente presentes en una cantidad total que depende en gran medida del edulcorante particular seleccionado, pero generalmente en niveles de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 5% en peso, opcionalmente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% en peso.

Colorantes

[0058] Los colorantes entre los de utilidad en la presente incluyen pigmentos, tinturas, lacas y agentes que imparten un lustre particular o reflectividad tales como agentes perlantes. En diversas formas de realización, los colorantes operan para proveer una cubierta blanca o de color claro a la superficie dentaria, para actuar como indicador de las localizaciones sobre la superficie dentaria que ha estado efectivamente en contacto con la composición, y/o modificar el aspecto, en particular el color y/o la opacidad de la composición, a fin de mejorar la atracción del consumidor. Se puede usar cualquier colorante oralmente aceptable, incluso tinturas y pigmentos FD&C, talco, mica, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, silicato de magnesio, silicato de aluminio y magnesio, sílice, dióxido de titanio, óxido de zinc, óxidos de hierro rojo, amarillo, marrón y negro, ferrocianuro férrico de amonio, violeta de manganeso, ultramarino, mica titaniada, oxiclورو de bismuto y sus mezclas. Opcionalmente, uno o más colorantes están presentes en una cantidad total de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 20% en peso, por ejemplo aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% en peso o aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso.

Humectantes

[0059] Los humectantes de utilidad en la presente incluyen alcoholes polihídricos tales como glicerina, sorbitol, xilitol y polietilenglicoles de bajo peso molecular, tales como los listados con anterioridad en la presente. En diversas formas de realización, los humectantes operan para prevenir el endurecimiento de las composiciones en pasta o gel al quedar expuestos al aire. En diversas formas de realización, los humectantes también actúan como edulcorantes. Opcionalmente, uno o más humectantes están presentes en una cantidad total de aproximadamente 1% a aproximadamente 50% en peso, por ejemplo aproximadamente 2% a aproximadamente 25% en peso o aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso.

Agentes modificadores de pH

[0060] Los agentes modificadores de pH entre los de utilidad de la presente incluyen agentes acidificantes para reducir el pH, agentes alcalinizantes para elevar el pH, y agentes buffer para controlar el pH dentro del rango deseado. Por ejemplo, se pueden incluir uno o más compuestos seleccionados de los agentes acidificantes, alcalinizantes y buffer para proveer un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 10, o en diversas formas de realización de aproximadamente 2 a aproximadamente 8, de aproximadamente 3 a aproximadamente 9, de aproximadamente 4 a aproximadamente 8, de aproximadamente 5 a aproximadamente 7, de

aproximadamente 6 a aproximadamente 10, y de aproximadamente 7 a aproximadamente 9. Se puede usar cualquier agente modificador de pH oralmente aceptable, incluso ácidos carboxílico, fosfórico y sulfónico, sales ácidas (p. ej., citrato monosódico, citrato disódico, malato monosódico, etc.), hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, carbonatos tales como carbonato de sodio, bicarbonatos, sesquicarbonatos, boratos, silicatos, fosfatos (p. ej., fosfato monosodio, fosfato trisodio, sales de polifosfato, etc.), imidazol, y sus mezclas. Opcionalmente, uno o más agentes modificadores de están presentes en una cantidad total efectiva para mantener la composición en un rango de pH oralmente aceptable.

Agentes sensibilizantes bucales

[0061] Los agentes sensibilizantes bucales que se pueden usar en la presente incluyen materiales que imparten una textura deseable u otra sensación durante el uso de la composición. Dichos agentes incluyen sales de bicarbonato, que en diversas formas de realización imparten una "sensación de limpieza" a los dientes y las encías, debido a efervescencia y liberación de dióxido de carbono. Se puede usar cualquier bicarbonato oralmente aceptable, incluso, y sin limitaciones, bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonatos de sodio y potasio, bicarbonato de amonio, y sus mezclas. Opcionalmente, uno o más sales de bicarbonato están presentes en una cantidad total de 0,1% a aproximadamente 50%, por ejemplo aproximadamente 1% a aproximadamente 20% en peso.

Materiales activos opcionales

[0062] Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprenden uno o más de otros materiales activos, que operan en la prevención o el tratamiento de una condición o trastorno de tejidos duros o blandos de la cavidad oral, la prevención o el tratamiento de un trastorno o condición fisiológico, o proveer un beneficio cosmético. En diversas formas de realización, el agente activo es un "agente activo sistémico" que opera para tratar o prevenir un trastorno que en todo o en parte no es un trastorno de la cavidad oral. En diversas formas de realización, el agente activo es un "agente activo de cuidado oral" que opera para tratar o prevenir un trastorno o proveer un beneficio cosmético dentro de la cavidad oral (p. ej., a los dientes, encía u otros tejidos duros o blandos de la cavidad oral). Los agentes activos en el cuidado oral entre los de utilidad en la presente incluyen agentes blanqueadores, agentes anticaries, además de los antes mencionados en la presente, agentes de control del sarro, agentes activos periodontales, abrasivos, agentes que refrescan el aliento, agentes de control del mal olor, desensibilizadores dentales, estimulantes salivales, agentes antibacterianos y sus combinaciones. Se entiende que mientras pueden diferir los atributos generales de cada una de las categorías anteriores de agentes activos, puede haber algunos atributos comunes, y cualquier material dado puede servir a múltiples propósitos dentro de dos o más de dichas categorías de activos.

[0063] Los agentes activos de utilidad en la presente están opcionalmente presentes en las

composiciones de la presente invención en cantidades seguras y efectivas. Una cantidad "segura y efectiva" de un agente activo es una cantidad suficiente para tener el efecto terapéutico o preventivo deseado en el sujeto humano o animal inferior al que se administra el agente activo, sin efectos secundarios adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación o respuesta alérgica), que brinda una relación riesgo/beneficio razonable cuando se usa en la forma de la presente invención. La cantidad segura y efectiva específica del agente activo variará con factores tales como la condición patológica tratada, la condición física del sujeto, la naturaleza de la terapéutica concurrente (si la hubiera), el agente activo específico, la forma de dosificación específica, el portador empelado y el régimen de dosificación deseado.

[0064] Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprenden una fuente de ion estañoso de utilidad, por ejemplo, para contribuir en la reducción de gingivitis, placa, cálculos, caries o sensibilidad. Pueden estar presentes una o más de estas fuentes. Las fuentes de ion estañoso adecuadas incluyen sin limitaciones fluoruro estañoso, otros haluros estañosos tales como cloruro estañoso dihidrato, pirofosfato estañoso, sales orgánicas de carboxilato estañoso tales como formiato estañoso, acetato, gluconato, lactato, tartrato, oxalato, malonato y citrato, glicóxido de etileno estañoso y similares. Una o más fuentes de iones estañosos están presentes en forma opcional e ilustrativa en una cantidad total de 0,01 % a aproximadamente 10%, por ejemplo aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 7% o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5% en peso de la composición.

[0065] Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprenden un agente antimicrobiano (p. ej., antibacteriano). Pueden estar presentes uno o más de dichos agentes. Los ejemplos adecuados incluyen, sin limitaciones, compuestos de cobre tales como cloruro, fluoruro, sulfato e hidróxido de cobre (II), fuentes de ion zinc tales como acetato de zinc, citrato de zinc, gluconato de zinc, glicinato de zinc, óxido de zinc, sulfato de zinc y citrato de sodio y zinc, ácidos ftálico y sus sales, tales como ftalato de magnesio monopotásico, hexetidina, octenidina, sanguinarina, cloruro de benzalconio, bromuro de domifeno, cloruros de alquilpiridinio tales como cloruro de cetilpiridinio (CPC) (incluso combinaciones de CPC con zinc y/o enzimas), cloruro de tetradecilpiridinio y cloruro, yoduro, sulfonamidas, bisbiguanidas de N-tetradecil-4-etilpiridinio, tales como alexidina, clorhexidina y digluconato de clorhexidina, derivados de piperidina tales como delmopinol y octapinol, extracto de magnolia, extracto de semilla de uva, mentol, geraniol, citral, eucaliptol, antibióticos tales como augmentina, amoxicilina, tetraciclinas, doxiciclina, minociclina, metronidazol, neomicina, canamicina y clindamicina y similares. Otros agentes antibacterianos adecuados incluyen agentes antibacterianos no iónicos y aniónicos conocidos por los expertos en el arte. Los ejemplos de agentes antibacterianos no iónicos incluyen los agentes antibacterianos no catiónicos sustancialmente insolubles en agua tales como alquilfenoxifenoles; cicloalquilfenoxifenoles; 9,10-dihidrofenantrenol; alquilfenoles; cicloalquilfenoles; compuestos

26(25)

fenólicos; carbanilidas halogenadas; salicilanilidas halogenadas; ésteres benzoicos; difeniléteres halogenados, y sus mezclas. Un agente antibacteriano no iónico particularmente adecuado es un difeniléter tal como éter 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenílico (Triclosan) y éter 2,2'-dihidroxi-5,5'-dibromodifenílico. Otra lista ilustrativa de agentes antibacterianos útiles se provee en la patente de los Estados Unidos N.º 5.776.435 de Gaffar et al., emitida el 7 de julio de 1998, incorporada en la presente como referencia. Uno o más agentes antimicrobianos están opcionalmente presentes en una cantidad total efectiva como agente antimicrobiano, en general aproximadamente 0,05% a aproximadamente 10%, por ejemplo aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3% en peso, de la composición.

[0066] Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprende un agente antioxidante. Se puede usar un antioxidante oralmente aceptable, incluso hidroxianisol butirado (BHA), hidroxitolueno butirado (BHT), vitamina A, carotenoides, vitamina E, flavonoides, polifenoles, ácido ascórbico, antioxidantes de hierbas, clorofilo, melatonina, y sus mezclas.

[0067] Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprenden un sialagogo o agente estimulador de saliva, de utilidad, por ejemplo, en el alivio de la boca seca. Se puede usar cualquier agente estimulante de saliva oralmente aceptable, incluso sin limitaciones, ácidos alimentarios tales como ácidos cítrico, láctico, málico, succínico, ascórbico, adípico, fumárico y tartárico, y sus mezclas. Uno o más agentes estimulantes de saliva están opcionalmente presentes en una cantidad total efectiva para la estimulación de la saliva.

[0068] Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprende una fuente de ion zinc oralmente aceptable de utilidad, por ejemplo, como agente antimicrobiano, anticálcico o refrescante del aliento. Pueden estar presentes una o más fuentes. Las fuentes de ion zinc adecuadas incluyen, sin limitaciones, acetato de zinc, citrato de zinc, gluconato de zinc, glicinato de zinc, óxido de zinc, sulfato de zinc, citrato de sodio y zinc y similares. Una o más fuentes de ion zinc se encuentran presentes en forma opcional e ilustrativa en una cantidad total de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 3%, por ejemplo aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1%, en peso de la composición.

[0069] Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprende un agente antiplaca (p. ej., alterador de placa). Uno o más de dichos agentes puede estar presente en una cantidad total efectiva como antiplaca. Los agentes antiplaca adecuados incluyen, sin limitaciones sales de estaño, cobre, magnesio y estroncio, copolios de dimeticona tales como copoliol de cetildimeticona, papaina, glucoamilasa, glucosa oxidasa, urea, lactato de calcio, glicerofosfato de calcio, poliácridatos de estroncio y agentes quelantes tales como los ácidos cítrico y tartárico, y sus sales de metales alcalinos.

[0070] Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprenden un agente antiinflamatorio. Uno o más de dichos agentes pueden estar presentes en una cantidad total

efectiva como antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen, sin limitaciones, agentes esteroides tales como flucinolona e hidrocortisona, y agentes no esteroides (NSAID) tales como ceterolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, diclofenac, etodolac, indometacina, sulindac, tolmetina, cetoprofeno, fenoprofeno, piroxicam, nabumetona, aspirina, diflunisal, meclofenamato, ácido mefenámico, oxifenbutazona y fenilbutazona. Uno o más agentes antiinflamatorios están opcionalmente presentes en la composición en una cantidad efectiva como antiinflamatoria.

[0071] Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprenden un antagonista de receptor de histamina H₂. Los antagonistas H₂ de utilidad en la presente incluyen 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, loxtidina, DA-4634, bisfentidina, sufotidina, ebrotidina, HE-30-256, D-16637, FRG-8813, FRG-8701, impromidina, L 643728, HB-408.4, y sus mezclas.

[0072] Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprenden un nutriente. Los nutrientes adecuados incluyen vitaminas, minerales, aminoácidos, y sus mezclas. Las vitaminas incluyen vitaminas E y D, tiamina, riboflavina, pantotenato de calcio, niacina, ácido fólico, nicotinamida, piridoxina, cianocobalamina, ácido para-aminobenzoico, bioflavonoides, y sus mezclas. Los suplementos nutricionales incluyen aminoácidos (tales como L-triptófano, L-lisina, metionina, treonina, levocarnitina y L-carnitina), lipotrópicos (tales como colina, inositol, betaina y ácido linoleico), aceite de pescado (incluidos sus componentes tales como omega-3 (N-3), ácidos grasos poliinsaturados, ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico), coenzima Q10, y sus mezclas.

[0073] Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprenden un nutriente. Los nutrientes adecuados incluyen vitaminas, minerales, aminoácidos, y sus mezclas. Las vitaminas incluyen las vitaminas E y D, tiamina, riboflavina, pantotenato de calcio, niacina, ácido fólico, nicotinamida, piridoxina, cianocobalamina, ácido para-aminobenzoico, bioflavonoides, y sus mezclas. Los suplementos nutricionales incluyen aminoácidos (tales como L-triptófano, L-lisina, metionina, treonina, levocarnitina y L-carnitina), lipotrópicos (tales como colina, inositol, betaina y ácido linoleico), aceite de pescado (incluidos sus componentes tales como omega-3 (N-3), ácidos grasos poliinsaturados, ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico), coenzima Q10, y sus mezclas.

[0074] Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprenden proteínas. Las proteínas adecuadas incluyen proteínas y enzimas lácteas tales como enzimas productoras de peróxido, amilasa, agentes disruptores de placa tales como papaína, glucoamilasa y glucosaoxidasa.

MÉTODOS

[0075] Se proveen métodos para tratar o prevenir las caries dentales, que comprenden administrar una cantidad segura y efectiva de una composición de cuidado oral a la cavidad oral del sujeto, en donde la composición comprende: un sal de calcio hidrosoluble, un agente quelante y un agente proveedor de flúor. La composición de cuidado oral se pone en contacto con la superficie oral del sujeto mamífero, para así proveer iones flúor, calcio y fosfato para mejora la remineralización y prevenir la desmineralización de los dientes en forma muy eficiente, sin interacciones negativas entre la sal de calcio hidrosoluble, el agente proveedor de flúor, el agente quelante y el vehículo oralmente aceptable.

[0076] En diversas formas de realización se prefiere aplicar la composición de cuidado oral y ponerla en contacto con la superficie oral. El dentífrico, la confitura o el enjuague oral preparados de acuerdo con la presente invención de preferencia se aplican regularmente a una superficie oral, de preferencia en forma diaria, al menos una vez al día durante varios días, pero como alternativa cada segundo o tercer día. De preferencia, la composición oral se aplica a las superficies orales de 1 a 3 veces por día, con un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 9, generalmente aproximadamente 5,5 a aproximadamente 8, de preferencia aproximadamente 6 a 8, durante al menos 2 semanas y hasta 8 semanas, desde dos años hasta tres años, o más, hasta toda la vida.

[0077] Las composiciones de la presente invención también se pueden usar para el tratamiento o la prevención de trastornos sistémicos tales como el mejoramiento de la salud sistémica global, caracterizado por la reducción del riesgo de desarrollar enfermedades sistémicas tales como enfermedad cardiovascular, ataque cardiaco, diabetes, infección respiratoria severa, lactantes prematuros y de bajo peso al nacer (incluso disfunción asociada al posparto de la función neurológica/del desarrollo), y riesgo aumentado asociado de mortalidad. Dichos métodos incluyen los descritos en la publicación de la patente de los Estados Unidos N.º 2003/0206874, Doyle et al., publicada el 6 de noviembre de 2003.

[0078] Las composiciones orales de la presente invención se pueden preparar al mezclar en forma adecuada los ingredientes. Por ejemplo, en la preparación de un enjuague bucal se dispersan la sal de calcio hidrosoluble, el agente proveedor de flúor, y el agente quelante en una mezcla de ingredientes, p. ej., alcohol, humectantes, agentes tensioactivos y saborizantes que luego se agregan y se mezclan. Los ingredientes luego se mezclan al vacío durante aproximadamente 15–30 minutos. Luego se embala el producto de enjuague obtenido. Los dentífricos se preparan de manera similar, y se incluyen otros agentes espesantes y abrasivos en el último paso.

[0079] La invención se ilustra en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

[0080] Una composición de cuidado oral se prepara con los materiales de la siguiente tabla. En la

composición hay glicerofosfato de calcio (CGP) con 0,13% en peso, y provee iones calcio a la composición. El fluoruro de sodio está presente en la composición al 0,32% en peso y provee iones fluoruro a la composición. El polifosfato tetrasódico (TSPP) está presente en la composición al 1,0% en peso e impide la precipitación de iones calcio desde CGP y de iones fluoruro del fluoruro de sodio. La reducción de la formación de placa y la provisión de iones calcio e iones fluoruro a los dientes provee niveles sorprendentemente elevados de remineralización de las caries dentales existentes y también previene el desarrollo de nuevas caries dentales.

Ingrediente	Peso porcentual
Sorbitol 70%	30,000
Xilitol	10,000
Agua desionizada	39,560
Polietilenglicol 600	1,000
Carboximetilcelulosa (CMC7MF)	1,000
Goma xantán	0,300
Sacarina sódica	0,200
Poliofosfato de tetrasodio	1,000
Fluoruro de sodio	0,320
Glicerofosfato de calcio	0,130
Sílice abrasivo (Zeodent 115)	5,000
Sílice espesante (Zeodent 165)	8,000
Dióxido de titanio	0,500
Laurilsulfato de sodio	2,000
Aceite saborizante	0,900
Metilparabeno	0,075
Propilparabeno	0,015
Total	100,0

Ejemplo 2

[0081] Una composición de cuidado oral se prepara de acuerdo con el Ejemplo 1. La composición incluye una cantidad aumentada de parabenos con 0,125% en peso de metilparabeno y 0,025% en peso de propilparabeno. La cantidad de agua de la composición se redujo a 38,96% en peso. Se obtienen resultados sustancialmente similares de remineralización y prevención de caries.

Ejemplo 3

[0082] Una composición de cuidado oral se prepara al mezclar los ingredientes de la siguiente tabla.

Ingrediente	Peso porcentual
-------------	-----------------

Sorbitol 70%	40,000
Agua desionizada	39,280
Polietilenglicol 600	1,000
Carboximetilcelulosa (CMC7MF)	1,000
Goma xantán	0,300
Sacarina sódica	0,200
Polifosfato tetrasódico	0,500
Monofluorofosfato de sodio	1,100
Glicerofosfato de calcio	0,130
Sílice abrasivo (Zeodent 115)	5,000
Sílice espesante (Zeodent 165)	8,000
Dióxido de titanio	0,500
Laurilsulfato de sodio	2,000
Aceite saborizante	0,900
Metilparabeno	0,075
Propilparabeno	0,015
Total	100,0

Ejemplo 4

[0083] Las formulaciones 1, 2 y 3 se preparan de acuerdo con la siguiente tabla. Cada formulación contiene 0,32% en peso de fluoruro de sodio y 0,13% en peso de glicerofosfato de calcio. La formulación 1 contiene 0,50% en peso de TSPP, la formulación 2 contiene 0,75% en peso de TSPP, y la formulación 3 contiene 1,0% en peso de TSPP. Todas las formulaciones se llevan a volumen final con una mezcla de agua, buffer, agentes tensioactivos, sílice, espesantes y saborizantes. Cada formulación provee una cantidad efectiva como anticaries de fluoruro soluble. La formulación 3 tiene una concentración de TSPP de 1,0% en peso y provee la mayor cantidad fluoruro soluble.

78 (80)

Formulación	Fluoruro de sodio	Glicerofosfato de calcio	Polifosfato de tetrasodio (TSPP)
1	0,32%	0,13%	0,50%
2	0,32%	0,13%	0,75%
3	0,32%	0,13%	1,00%

Ejemplo 5

[0084] Las formulaciones A y B se preparan de acuerdo con la siguiente tabla. La formulación A se prepara con 63% en peso de sorbitol, 1 % en peso de polietilenglicol (600 PM) 1,1 % en peso de monofluorofosfato de sodio (MFP), y un saborizante. La formulación B se prepara con 68% en peso de sorbitol, 1 % en peso de polietilenglicol (600 PM), 1,1 % en peso de monofluorofosfato de sodio (MFP), y un saborizante. Las formulaciones A₁ y B₁ se preparan también y son sustancialmente idénticas a A y B, respectivamente, salvo que se agrega 0,5% en peso de polifosfato tetrasódico a cada formulación. Todas las formulaciones se llevan a volumen final con una mezcla de agua, buffer, agentes tensioactivos, y sílice. El agregado de TSPP a las formulaciones A₁ y B₁ provee mayor fuerza antibacteriana contra *Burkholderia cepacia*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxitoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Staphylococcus aureus*, y *Staphylococcus saprophyticus*, comparado con las formulaciones sin TSPP.

	Formulación			
Ingrediente	A	A ₁	B	B ₁
Sorbitol	63	63	68	68
Polietilenglicol 600	1	1	1	1
Monofluorofosfato de sodio	1,1	1,1	1,1	1,1
Saborizante	1,0	1,0	1,0	1,0
STP	0,5	0,5	0,5	0,5

Ejemplo 6

[0085] Se preparan las formulaciones C y D, cada una con 40% en peso de contenido de agua. La formulación C incluye 0,25% en peso de TSPP y tiene mayor fuerza antimicrobiana, comparado con la formulación D, que no incluye TSPP.

28 (8)

Formulación	Ingredientes
C	40% de sorbitol 40% de agua 0,13% de glicerofosfato de calcio 1,1 % de monofluorofosfato de sodio
D	40% de sorbitol 40% de agua 0,13% de glicerofosfato de calcio 1,1 % de monofluorofosfato de sodio 0,25% de TSPP

Ejemplo 7

[0086] La formulación D se prepara como se describe en el Ejemplo 6 y además incluye como conservantes 63% en peso de sorbitol, 0,075% en peso de metilparabeno y 0,015% en peso de propilparabeno. La adición de parabenos a la formulación provee mayor fuerza antimicrobiana, comparado con la formulación sin parabenos.

Ejemplo 8

[0087] La composición de cuidado oral de acuerdo con el Ejemplo 1 se administra a un sujeto ovejero alemán con avanzadas lesiones de caries. La composición se disemina en las superficies oral y dentaria del animal con un aplicador una vez al día durante dos años, a fin de reducir la cantidad de *S. mutans* en la cavidad oral y remineralizar los dientes.

Ejemplo 9

[0088] La composición de cuidado oral de acuerdo con el Ejemplo 1 se administra a un sujeto humano que no tiene caries dental. La composición se aplica con un cepillo de dientes dos veces al día durante tres meses, a fin de prevenir la caries dental y reducir la formación de placa.

[0089] Los ejemplos y otras formas de realización descritas en la presente son a modo de ejemplo y no pretenden ser limitantes en la descripción del alcance total de las composiciones y los métodos de la presente invención. Se pueden hacer cambios, modificaciones y variaciones equivalentes de las formas de realización, materiales, composiciones y métodos específicos dentro del alcance de la presente invención, con resultados sustancialmente similares.

24 25

REIVINDICACIONES

Lo que reivindicamos es:

1. Una composición de cuidado oral, que comprende una sal de calcio hidrosoluble, un agente quelante y un agente proveedor de flúor.
2. Una composición de cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha sal hidrosoluble de calcio se selecciona 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 sus combinaciones.
3. Una composición de cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicha sal hidrosoluble de calcio comprende glicerofosfato de calcio.
4. Una composición de cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho glicerofosfato de calcio es una mezcla de α -glicerofosfato de calcio y β -glicerofosfato de calcio.
5. Una composición de cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% en peso dicha sal de calcio hidrosoluble.
6. Una composición de cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende de aproximadamente 0,08% a aproximadamente 0,3% en peso de dicha sal de calcio hidrosoluble.
7. Una composición de cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho agente quelante se selecciona del grupo que consiste en polifosfato de tetrasodio, hexametáfosfato, trifosfato de pentasodio, polifosfato de tetrapotasio y sus combinaciones.
8. Una composición de cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho agente quelante comprende polifosfato de tetrasodio.
9. Una composición de cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho agente quelante está presente en aproximadamente 0,25% a aproximadamente 2% en peso.
10. Una composición de cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho agente quelante está presente en aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1% en peso.
11. Una composición de cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho agente proveedor de fluoruro es al menos parcialmente hidrosoluble o completamente hidrosoluble.
12. Una composición de cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho agente proveedor de fluoruro comprende fluoruro de sodio.
13. Una composición de cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho agente proveedor de fluoruro está presente en una cantidad suficiente para proveer de aproximadamente 200 ppm a aproximadamente 3000 ppm de ion fluoruro a dicha composición.
14. Una composición de cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho agente proveedor de fluoruro está presente en una cantidad de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 3% en peso.

15. Una composición de cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende xilitol.
16. Una composición de cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la relación en peso de xilitol a sal de calcio hidrosoluble es de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 200:1.
17. Una composición de cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicha relación en peso es de aproximadamente 65:1 a aproximadamente 80:1.
18. Una composición de cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 1, en donde composición de cuidado oral se selecciona del grupo que consiste en: enjuagues bucales, lavados bucales, dentífricos líquidos, películas dentales, bandas dentales, pinturas sobre geles, perlas dentales, confituras, grageas, gomas, pastas dentales, geles dentales, cremas dentales y polvos dentales.
19. Una composición de cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende al menos uno de un agente tensioactivo, un humectante, un edulcorante, un espesante, un abrasivo, un saborizante, un agente antibacteriano y un conservante.
20. Una composición de cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 19, que comprende un conservante seleccionado del grupo que consiste en: parabenos, ácido deshidroacético, ácido sórbico, benzoato de sodio, sorbato de potasio y sus mezclas.
21. Un método para prevenir o tratar caries dental en un sujeto humano o animal que comprende administrar una cantidad segura y efectiva de una composición de cuidado oral a una cavidad oral del sujeto, en donde dicha composición comprende una sal de calcio hidrosoluble, un agente quelante y un agente proveedor de flúor.
22. Un método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde dicha sal de calcio hidrosoluble comprende glicerofosfato de calcio.
23. Un método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde dicho agente quelante se selecciona del grupo que consiste en: polifosfato de tetrasodio, hexametáfosfato, trifosfato de pentasodio, polifosfato de tetrapotasio y sus combinaciones.
24. Un método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde dicha composición también comprende xilitol.
25. Un método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde dicha administración comprende aplicar dicha composición de cuidado oral a una superficie oral al menos una vez al día.
26. Un método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde dicha composición de cuidado oral se selecciona del grupo que consiste en: enjuagues bucales, lavados bucales, dentífricos líquidos, películas dentales, bandas dentales, pinturas sobre geles, perlas dentales, confituras, grageas, gomas, pastas dentales, geles dentales, cremas dentales y polvos dentales.
27. Un método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde dicha composición de cuidado



oral comprende al menos uno de un agente tensioactivo, un humectante, un edulcorante, un espesante, un abrasivo, un saborizante, un agente antibacteriano y un conservante.

28. Una composición de cuidado oral que comprende:

- a) glicerofosfato de calcio;
- b) polifosfato de tetrasodio;
- c) fluoruro de sodio; y
- d) un portador oralmente aceptable.

29. Una composición de cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 28, que además comprende xilitol.

7/6 (3)

RESUMEN DE LA REVELACIÓN

Una composición de cuidado oral que comprende una sal de calcio hidrosoluble, un agente proveedor de fluoruro, y un agente quelante. También se proveen métodos para tratar o prevenir caries dental.

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

28 (36)

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

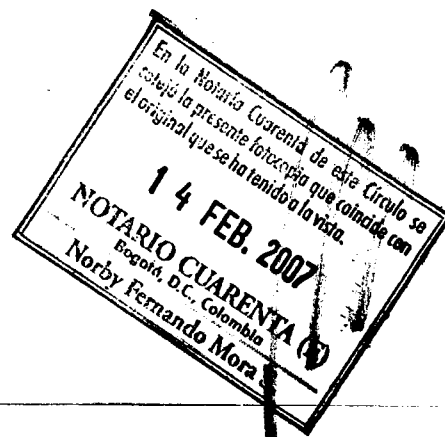
10. Signature



Aqil M. Qureshi

Special Deputy Secretary of State

04135595.RSL (REV: 2/6/96)



Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

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

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

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

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

Otorgado y firmado en

hoy de

Firma

Nombre

VICE PRESIDENT &
ASSOCIATE GENERAL COUNSEL
TRADEMARK

I (We)

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

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

of Santafé de Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of 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.

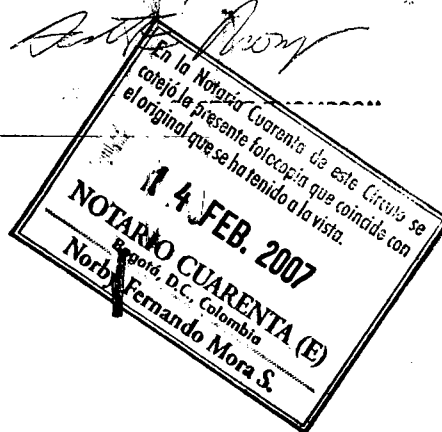
This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S. 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

Name



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

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

de

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

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

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

COUNTY

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. 31-4941117
Qualified in New York County
Commission Expires Aug. 15, 2002

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

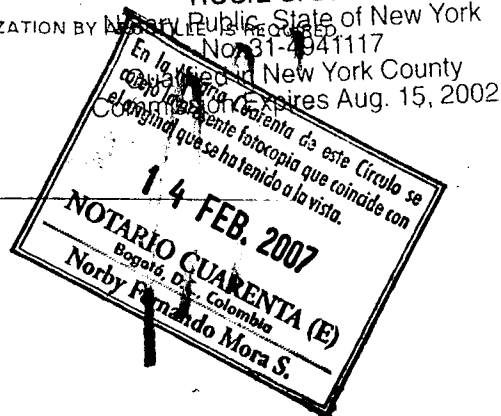
SCOTT E THOMPSON

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. 31-4941117
Qualified in New York County
Commission Expires Aug. 15, 2002



State of New York
County of New York,

CLERK
NEW YORK
COUNTY

252373

Form 1

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

Rosie S. Dizon

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

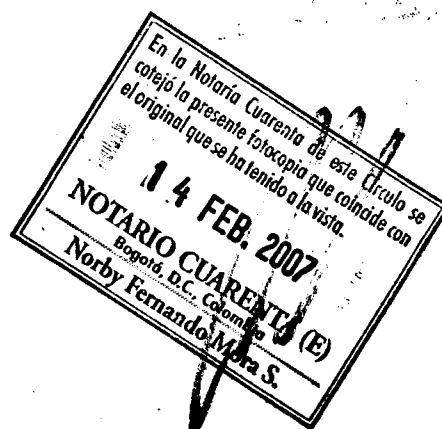
IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 30 2001

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman

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



2/11/07 (ao)

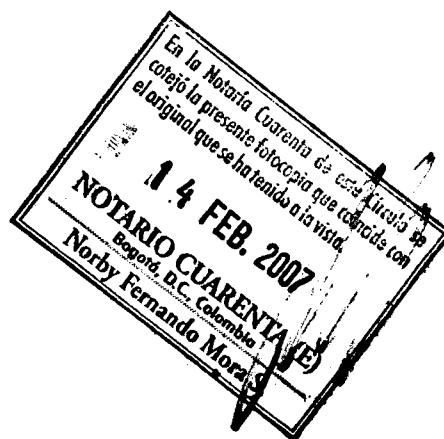
APOSTILLE

(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



22 (a)

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

Certificado Notarial

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

252373

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

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

Rosie S. Dizon

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

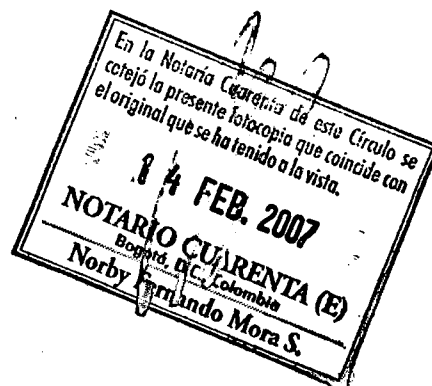
COMO TESTIGO DE LO MISMO, he fijado al presente mi firma t mi sello oficial este

30 de Octubre de 2001

TARIFA PAGADA \$3.00

(Firma)

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





GAVIRI A

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo 5562241
Serial

Datos de la oficina de registro							
Clase de oficina:	Registraduría	Notaría	X	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código 9999
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o/o Inspección de Policía							
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.				NOTARIA 32			

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

Datos de la defunción			
Lugar de la Defunción: País - Departamento - Municipio - Corregimiento o/o Inspección de Policía			
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.			
Fecha de la defunción		Hora	
Año 2004	Mes 10	Día 30	04:10 PM
Número de certificado de defunción		A. 2094375	
Juzgado que profiere la sentencia		Presunción de muerte	
Documento presentado		Fecha de la sentencia	
Autorización judicial		Año	
Certificado Médico X		Mes	
Nombre y cargo del funcionario		Día	
ANDRÉS DÍAZ CAMPOS		R.M. No. 79982662	

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

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

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

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

NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

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

CERTIFICO: QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativa número: 5562201
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 05 NOV. 2004

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

NELSON FLORES G.
SECRETARIO DELEGADO PARA COPIAS
DECRETO 1134 DE 1999



No. 07-062940- -00000-0000

Fecha: 2007-06-21 17:05:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 93

94
93

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[1]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [1]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [1]
- ◆ Descripción de la invención [1]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [1]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [1]

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 []

Idar Navarro

Firma Responsable

Fecha

21-06-2007

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