PETITORIO

AS: 104. 414

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-063474- -00000-0000
Esp. Fecha 2007-06-22 16:47:29 Dep. 2020 NUECREACIONES
PATENTE(YII Eve. 378 FASENACIONALI
PRESENTACION Folios. 64

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**: Harsh M. TRIVEDI; Tao XU. **Dirección**: 134 Grantham Drive, Somerset, New Jersey 08873, Estados Unidos de América; 41 Jernee Drive, East Brunswick, New Jersey 08816, Estados Unidos de América. (Respectivamente) **Nacionalidad o Domicilio**: Estados Unidos de América. (Respectivamente)	

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/US2005/045748 Fecha 15-12-2005
Publicación Internacional No WO 2006/068973 A3 Fecha 29-06-2006

6 Título (54): **METODOS PARA LA UTILIZACIÓN DE COMPOSICIONES DE CUIDADO BUCAL QUE CONTIENEN ANTI OXIDANTES FLAVONOIDES CON ANILLO B LIBRE**

7 Clasificación Internacional (51): A61K 36/539

8 Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	22-12-2004	60/639,329
US	16-11-2005	11/280,668

9 Comprobante de pago No. 07- 45,416 **Fecha** 22-06-2007

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

10 **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. $482.000
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] 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.
- [x] Otros: Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12 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.

Ass 104.414 (3)

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-063474- -00000-0000

NIT : 8001

Fecha 2007-06-22 16:47:29 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE(Y)I Eve: 378 FASENACIONAL!
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 45,416
FECHA : JUNIO 5 DE 2007

***** C O N S I G N A C I O N *****

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

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

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

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

(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 2006/068973 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 36/539 (2006.01) *A61K 31/353* (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2005/045748

(22) International Filing Date:
15 December 2005 (15.12.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/639,329 22 December 2004 (22.12.2004) US
11/280,668 16 November 2005 (16.11.2005) US

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

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **TRIVEDI, Harsh, M.** [US/US]; 134 Grantham Drive, Somerset, New Jersey 08873 (US). **XU, Tao** [US/US]; 41 Jernee Drive, East Brunswick, New Jersey 08816 (US).

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

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

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

Published:
— *with international search report*

(88) Date of publication of the international search report:
4 January 2007

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: METHODS FOR USE OF ORAL CARE COMPOSITIONS CONTAINING FREE-B-RING FLAVONOID ANTI-OXIDANTS

(57) Abstract: The present invention relates to a method for providing an anti-oxidant to an oral cavity of a mammalian subject. An oral composition comprising an anti-oxidant active ingredient comprising a free-B-ring flavonoid and an orally acceptable carrier is contacted with oral tissue in the oral cavity. The anti-oxidant active ingredient reduces one or more reactive oxygen species, or free radicals in the oral cavity. Methods are also provided for preparing the anti-oxidant containing oral composition.

WO 2006/068973 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/045748

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K36/539 A61P39/06 A61K31/353

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

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, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/037193 A (JENKEN BIOSCIENCES, INC; YEN, MAO-HSIUNG; WU, EDWIN, S.C) 6 May 2004 (2004-05-06) page 21, lines 15,19,22,28,34; claims 24,29 page 26, lines 16-27	1-23
X	WO 02/47615 A (UNIVERSITY OF ROCHESTER; UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS; BOWEN, WIL) 20 June 2002 (2002-06-20) page 7, lines 8-10; claims 1,4,6,9,20,22,24	1-23

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
8 May 2006	21/06/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Allnutt, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/045748

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 200145 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2001-420671 XP002379870 & JP 2001 097835 A (KOBAYASHI SEIYAKU KK) 10 April 2001 (2001-04-10) abstract	1-23
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 014, no. 470 (C-0769), 15 October 1990 (1990-10-15) & JP 02 193930 A (TSUMURA & CO), 31 July 1990 (1990-07-31) abstract	1,5,11, 14,18,19
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199717 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1997-180419 XP002379871 & CN 1 093 569 A (TAIHENG BIOMEDICAL TECHNOLOGY DEV CO) 19 October 1994 (1994-10-19) abstract	1,5-11, 14-19, 21-23
Y	GAO Z ET AL: "Free radical scavenging and antioxidant activities of flavonoids extracted from the radix of Scutellaria baicalensis Georgi" BBA - GENERAL SUBJECTS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NL, vol. 1472, no. 3, 16 November 1999 (1999-11-16), pages 643-650, XP004276492 ISSN: 0304-4165 the whole document	1-23
Y	WOZNIAK DOROTA ET AL: "Antimutagenic and antiradical properties of flavones from the roots of Scutellaria baicalensis Georgi." NAHRUNG, vol. 48, no. 1, February 2004 (2004-02), pages 9-12, XP009066163 ISSN: 0027-769X See introduction	1-23

6

7

International application No.
PCT/US2005/045748

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

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

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

1. [X] Claims Nos.: 1-17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 1-17 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.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2005/045748

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004037193 A	06-05-2004	AU 2003282999 A1	13-05-2004
		CA 2502975 A1	06-05-2004
		EP 1556031 A2	27-07-2005
		MX PA05004247 A	18-10-2005
WO 0247615 A	20-06-2002	AU 3103002 A	24-06-2002
		CA 2431044 A1	20-06-2002
		EP 1399119 A2	24-03-2004
		JP 2004521880 T	22-07-2004
JP 2001097835 A	10-04-2001	NONE	
JP 02193930 A	31-07-1990	NONE	
CN 1093569 A	19-10-1994	NONE	

(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 2006/068973 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 36/539 (2006.01) *A61K 31/353* (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2005/045748

(22) International Filing Date:
15 December 2005 (15.12.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/639,329 22 December 2004 (22.12.2004) US
11/280,668 16 November 2005 (16.11.2005) US

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

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **TRIVEDI, Harsh, M.** [US/US]; 134 Grantham Drive, Somerset, New Jersey 08873 (US). **XU, Tao** [US/US]; 41 Jernee Drive, East Brunswick, New Jersey 08816 (US).

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

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

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

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

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

(54) Title: METHODS FOR USE OF ORAL CARE COMPOSITIONS CONTAINING FREE-B-RING FLAVONOID ANTI-OXIDANTS

(57) Abstract: The present invention relates to a method for providing an anti-oxidant to an oral cavity of a mammalian subject. An oral composition comprising an anti-oxidant active ingredient comprising a free-B-ring flavonoid and an orally acceptable carrier is contacted with oral tissue in the oral cavity. The anti-oxidant active ingredient reduces one or more reactive oxygen species, or free radicals in the oral cavity. Methods are also provided for preparing the anti-oxidant containing oral composition.

WO 2006/068973 A2

TITLE OF THE INVENTION

METHODS FOR USE OF ORAL CARE COMPOSITIONS CONTAINING FREE-B-RING FLAVONOID ANTI-OXIDANTS

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATION

[0001] This application claims priority to Unites States Provisional Patent Application Serial No. 60/639,329, filed 22 December 2004, the contents of which are incorporated herein by reference.

BACKGROUND OF THE I NVENTION

[0002] Produce reactive oxygen species (ROS) are during various biochemical processes, and include superoxide anions, hydrogen peroxide, and hydroxyl radicals. The formation of ROS can occur as part of many cellular processes including mitochondrial respiration, immune cell responses, cell injury, heat, radiation of many origins, from metabolism of drugs and other chemicals. The ROS are highly reactive and modify important cellular macromolecules. ROS initiate or accelerate disease processes.

[0003] In one example, ROS are generated during inflammation by phagocytic leukocytes, such as activated neutrophils that produce an "oxidative burst" of superoxide radicals, which are believed to be an essential factor in producing the cytotoxic effect of activated neutrophils. Moreover, superoxide may be produced physiologically by endothelial cells for reaction with nitric oxide, a physiological regulator, forming peroxynitrite, $ONOO^-$ which may decay and give rise to hydroxyl radical, ·OH. Additional sources of oxyradicals are "leakage" of electrons from disrupted mitochondrial or endoplasmic reticular electron transport chains, prostaglandin synthesis, oxidation of catecholamines, and platelet activation.

[0004] ROS are thought to be involved in almost all disease processes and the ageing process. Increased ROS formation under pathological conditions is believed to cause cellular damage through the action of these highly reactive molecules by crosslinking proteins, mutagenizing DNA, and peroxidizing lipids.

[0005] Human periodontal diseases are inflammatory disorders that are the result of complex interactions between periodontopathogens and the host's immune response. It is believed that there are two interrelated aspects to the progression of periodontal disease, the first is the activation of the immune system of the host and the second is the production of oxygen

radicals and their related metabolites. Increased production of oxygen radicals may contribute to oxidative stress, which is believed to be involved in periodontal disease.

[0006] Gingivitis is the inflammation or infection of the gums and the alveolar bones that support the teeth. Gingivitis is generally believed to be caused by bacteria in the mouth (particularly the bacteria instigated in plaque formation) and the toxins formed as byproducts from the bacteria. The toxins are believed to instigate oral tissue inflammation within the mouth. Periodontitis is a progressively worsened state of disease as compared to gingivitis, where the gums are inflamed and begin to recede from the teeth and pockets form therebetween, which ultimately may result in destruction of the bone and periodontal ligament. Thus, chronic infection and inflammation potentially results in the subsequent loss of teeth. Further, oral tissue inflammation can be caused by surgery, localized injury, trauma, or necrosis, or various systemic origins.

[0007] It is generally believed that the cellular components implicated by these diseases and conditions include epithelial tissue, gingival fibroblasts, and circulating leukocytes, all of which contribute to the host response to pathogenic factors generated by the bacteria. Thus, bacterial infection of the oral tissue ramps up the host's immune response and diminishes the healing process by generating free radical ROS species and up-regulating inflammatory mediators that cause significant tissue damage.

[0008] It would be desirable to have a method of treating a mammalian subject having cellular damage in oral tissue, in some circumstances caused by oral tissue inflammation, by reducing free radical reactive oxygen species to reduce the level of cellular damage to the oral tissue and to promote healing.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

[0009] In various embodiments of the present invention, a method for reducing one or more free radical species in an oral cavity of a mammalian subject is provided. The method comprises contacting an oral composition comprising an anti-oxidant active ingredient and an orally acceptable carrier. The anti-oxidant active ingredient comprises at least one free-B-ring flavonoid and an orally acceptable carrier with an oral surface in the mammalian subject.

[0010] In other embodiments, a method for providing an anti-oxidant to an oral cavity of a mammalian subject is disclosed. The method comprises contacting oral tissue in the

oral cavity of the mammalian subject, with an oral composition comprising an anti-oxidant active ingredient comprising a free-B-ring flavonoid and an orally acceptable carrier.

[0011] In yet other embodiments, a method of preparing an anti-oxidant oral composition is provided, where the method comprises mixing an anti-oxidant ingredient comprising at least one free-B-ring flavonoid with an orally acceptable oral composition carrier.

[0012] It has been discovered that compositions and methods of this invention impart advantages over the prior art oral compositions, by providing an oral care composition that is safe, stable, and highly effective as an anti-oxidant treatment for inflammation of oral tissue associated with such diseases as gingivitis and periodontitis. The anti-oxidant ingredient comprises compounds that are safe and derived from a natural botanical source, for example, *Scutellaria baicalensis*.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0013] Various embodiments of the present invention provide a method of reducing one or more free radical species in an oral cavity of a mammalian subject. Such a method comprises contacting an oral composition comprising an anti-oxidant active ingredient and an orally acceptable carrier. The anti-oxidant active ingredient comprises at least one free-B-ring flavonoid and an orally acceptable carrier with an oral surface in the mammalian subject.

[0014] In other embodiments, a method for providing an anti-oxidant to an oral cavity of a mammalian subject comprises contacting oral tissue in the oral cavity of the mammalian subject, with an oral composition comprising an anti-oxidant active ingredient comprising a free-B-ring flavonoid and an orally acceptable carrier.

[0015] Contacting the oral tissue of a mammalian subject with the anti-oxidant in the oral composition serves to mitigate damage by free radical reactive oxygen species, and in an attendant mechanism can serve to reduce oral tissue inflammation by an alternate pathway than previously recognized (by minimizing damage from free radical species rather than the previously recognized suppression of pro-inflammatory cytokine production) in oral tissues. The method thereby reduces inflammation and promotes healing by reducing the damage from free radical species.

[0016] A "safe and effective amount" of an active ingredient in the various embodiments of the present invention refers to an amount that effects the targeted activity, (*e.g.*, anti-oxidant activity at the target site of an host to be treated), 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" will vary with such factors as the particular condition being treated, the physical condition of the patient, the duration of treatment, the nature of concurrent therapy (if any), the specific dosage form to be used, the excipient employed, the solubility of the active ingredient therein, and the dosage regimen desired for the oral composition.

[0017] "Inflammation" of the oral tissue generally refers to a localized protective response elicited by injury or destruction of tissues, which serves to destroy, dilute, or sequester both the injurious agent and the injured tissue. In the acute form, it is characterized by pain, heat, redness, swelling, and loss of function. Chronic inflammation is a slow process and primarily characterized by the formation of new connective tissue. Chronic inflammation is often a continuation of acute inflammation or a prolonged low-grade form of inflammation (such as that associated with periodontitis or gingivitis) and usually causes permanent tissue damage. Histologically, inflammation involves a complex series of events, including dilation of arterioles, capillaries, and venules, with increased permeability and blood flow; exudation of fluids, including plasma proteins, and leukocytic migration into the inflammatory locus. Inflammation corresponds to enhanced levels of pro-inflammatory cellular mediators, as well as free radical species or reactive oxygen species (ROS), which are released from cells, for example, as the result of the interaction of an antigen with an antibody or by the action of antigen with a sensitized lymphocyte.

[0018] Sources of oral tissue inflammation include bacterial infection, surgery, localized injury, trauma or necrosis, or various systemic origins. Non limiting examples of oral diseases, conditions, and disorders associated with enhanced activity of cellular mediators of inflammation include gingivitis, periodontitis, exfoliation of teeth due to neutropenia, endodontic pathoses and its sequela, acute and chronic ulceration of the oral mucosa, acute necrotizing ulcerative gingivitis, dental caries, delayed wound healing, periodontal bone damage and acute and chronic osteomyelitis of the mandibular bone. In certain embodiments, the inflammatory disease or condition being treated is gingivitis or periodontitis.

[0019] Excessive concentrations of various forms of oxygen and of free radicals generated by inflamed tissue and the host's immune response can have serious adverse effects on living systems, including the peroxidation of membrane lipids, the hydroxylation of nucleic acid

bases, and the oxidation of sulfhydryl groups and of other sensitive moieties in proteins. If uncontrolled, mutations and cellular death result.

[0020] Aerobic cells contains a number of defenses against the deleterious effects of oxyradicals and their reaction products. For example, biological antioxidants are present in a variety of cells, including enzymes, such as superoxide dismutase, catalase, selenium glutathione peroxidase, and phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase; and nonenzymatic biological antioxidants include tocopherols and tocotrienols, carotenoids, quinones, bilirubin, ascorbic acid, uric acid, and metal-binding proteins. Various antioxidants, being both lipid and water soluble, are found in all parts of cells and tissues, although each specific antioxidant often shows a characteristic distribution pattern. However, in the context of the oral cavity, there is mounting evidence that mammalian subjects suffering from various forms of gum disease have abnormally low levels of antioxidants (such as glutathione) in the surrounding oral tissue (e.g., in gingival crevicular fluids and the like), as where mammalian subjects with healthy gums have much higher levels of antioxidants.

[0021] While not limiting to the theory by which the present invention is bound, it is believed that certain flavonoid compounds prevent oxyradical-induced damage by scavenging free radical compounds (ROS) after they have been formed in the oral cavity. The present invention provides an anti-oxidant active ingredient for an oral composition that is safe for consumption, effective to remove dangerous oxyradicals, particularly superoxide and hydrogen peroxide, and is stable and efficacious within an oral composition that is relatively easy to manufacture.

[0022] In certain embodiments, the present invention is useful for preventing the development of diseases or to prevent cellular death and ageing of oral tissue. As used herein the term "prevention" pertains to a prophylactic treatment of an oral cavity of a mammalian subject, by contacting an oral composition comprising an anti-oxidant ingredient with oral tissue having a propensity for ageing, dying or becoming inflamed, diseased, or damaged.

[0023] In certain embodiments, a method is provided for treating diseases and disorders of the oral cavity and conditions associated with inflammation, infection and elevated levels of one or more reactive oxygen species. "Treating" involves the application of an oral composition comprising the anti-oxidant free-B-ring flavonoid after the development or physical manifestation of inflammatory response and free radical species generation, due to a disease or

condition. Upon treating the inflamed tissue, the inflammation, disease, or condition is ameliorated or prevented from deteriorating to a worsened state by free radical destruction on the oral tissue. For example, the application of free-B-ring flavonoid anti-oxidant after the development of the inflammatory cascade comprises "treatment" of the disease or inflammatory /infectious symptoms.

[0024] In certain embodiments, the method of treatment comprises administering a therapeutically beneficial amount of the oral composition comprising an anti-oxidant comprising free-B-ring flavonoid at repeated intervals over a period time, from one week up to a lifetime. For example, a typical method for treating diseases, conditions, and disorders of the oral cavity, as well as overall preventative treatment to slow the ageing process, comprises administration of a therapeutically beneficial amount of an oral composition comprising free-B-ring flavonoid anti-oxidant, administered on a daily basis.

[0025] In various embodiments, application or contacting can be accomplished by rinsing, coating, brushing, or layering using appropriate dressing materials. In various embodiments, application of the composition comprises the use of an application device which aids in maintaining the contact time of the anti-oxidant active ingredient comprising the free-B-ring flavonoid anti-oxidant to the target tissue for a sufficient time as to allow the pharmacological inhibition or reduction of reactive oxygen species within and near the oral tissue.

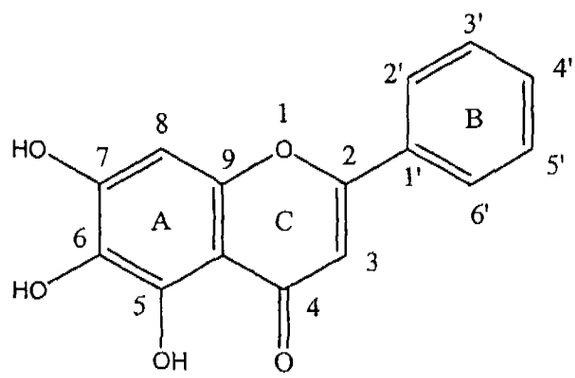
[0026] In various embodiments of the present invention, the oral composition comprises an anti-oxidant active ingredient that reduces one or more free radical or reactive oxygen species. In preferred embodiments of the present invention, the oral composition comprises an anti-oxidant that is a free-B-ring flavonoid.

[0027] 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 of 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, such a "pharmaceutically acceptable" or "cosmetically acceptable" component is one 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.

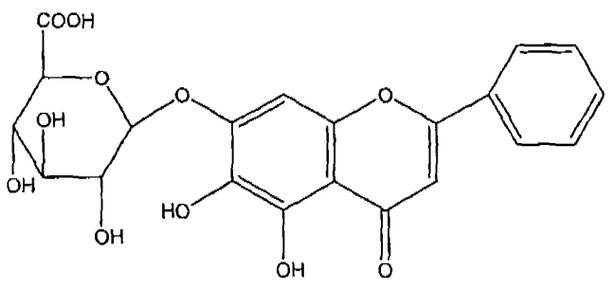
[0028] In preferred embodiments, the anti-oxidant ingredient of the oral compositions of the present invention comprises at least one free-B-ring flavonoid. Flavonoids are a group of compounds that have the same general structure and are found in higher plants. The term flavonoids includes such classes of compounds as flavones, flavans, flavonols, dihydroflanonols, flavonones, and derivatives thereof.

[0029] In various embodiments of the present invention, the anti-oxidant active ingredient comprises a free-B-ring flavonoid, which refers to a flavonoid compound that lacks any substituent groups on the aromatic "B" ring, as shown in the following structure.

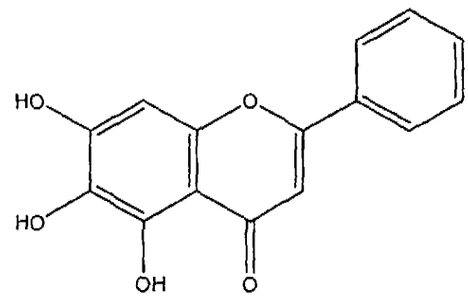


[0030] Free-B-ring flavonoids constitute a group of flavonoids that generally contain a 2,3-double bond and/or a 4-oxo group, but have no substitute groups on the aromatic B ring. Free-B-ring flavonoids are relatively rare and can be isolated from a variety of different plant parts, including, but not limited to, stems, stem barks, trunks, trunk barks, twigs, tubers, roots, root barks, young shoots, tissues, seeds, rhizomes, flowers, and other reproductive organs, leaves and other aerial parts. In various embodiments, free-B-ring flavonoids are isolated from plants of the family *Lamiaceae*. In various embodiments, the free-B-ring flavonoids are isolated from plants of the subfamily *Scutellarioideae*. In various embodiments, the free-B-ring flavonoids are

isolated from plants of the genus *Scutellaria*. In certain embodiments, the free-B-ring flavonoids used as anti-oxidants in oral care compositions of the present invention are isolated from plants of the species *Scutellaria baicalensis*. The Chinese medicinal plant *Scutellaria baicalensis* contains significant amounts of free-B-ring flavonoids, including baicalein, baicalin, wogonin, and baicalenoside. The term "free-B-ring flavonoids" as used herein, also encompasses synthetic or semi-synthetic equivalents of such natural extracts or active components thereof. Compositions comprising free-B-ring flavonoids have previously been shown to inhibit general activity of the cyclooxygenase enzyme COX-2, however, have not previously been recognized for their anti-oxidant properties for use in oral care compositions. In preferred embodiments, the anti-oxidant active ingredient comprises either of two particularly efficacious and useful flavonoids isolated from *S. baicalensis*:



Baicalin



Baicalein

Baicalin (also known by the Chinese name "Huangqingan") is 5,6-Dihydroxyflavone-7-O-glucoside, and Baicalein (also known by the Chinese name "Huangqinsu") is 5,6,7-Trihydroxyflavone. In various embodiments, the anti-oxidant active ingredient of the oral compositions of the present invention may comprise baicalin, baicalein, or mixtures thereof.

[0031] Anti-oxidant active ingredients, such as the free-B-ring flavonoids of the present invention, are capable of reducing or neutralizing free radical compounds, including reactive oxygen species (ROS) such as superoxide anions, hydrogen peroxide, and hydroxyl anions. In certain embodiments, the predicted efficacy of an anti-oxidant active ingredient in an oral composition *in vivo* can be measured by the composition's ability to significantly reduce the oxidation of lipid peroxidases *in vitro*. The level of lipid peroxides (LPO) is an index of cellular membrane damage caused by the action of free radicals. For example, the membranes of the

organelles within the cells (mitochondria, lysosomes, and peroxisomes) can be damaged. Membrane proteins, membrane lipids and cholesterol can be damaged due to an insufficiency of antioxidants to deal with the level of oxidative stress/free radicals. The elevation of LPOs serves as an indication of high free radical activity and an early warning of the potential long-term effects of oxidative stress. As previously described above, the outcome of long-term oxidative stress is chronic degenerative disease. Thus, a significant reduction of LPO versus a control is indicative of anti-oxidant activity. Such a measurement can be conducted by a commercially available assay, such as LPO-CC Kamiya Biomedical Kit, for example. In particular, it is important that the anti-oxidant oral composition is formulated in a stable formulation that demonstrates anti-oxidant efficacy of the active ingredient in the oral composition, notwithstanding the efficacy of the compound by itself.

[0032] Additionally, the concentration of antioxidant ingredient in the oral care composition depends upon the relative concentration of the active compounds in an extract or the purity of such ingredients, and may vary as recognized by one of skill in the art. Additionally, the concentration of the active ingredients is typically dependent upon the form of the oral composition. For example, mouthrinses typically have a relatively low concentration of an active ingredient, as where dentifrices, gels, or toothpowders have a higher concentration to achieve the same delivered dosage based on ease of dispersion. Likewise, confectionary compositions typically have a relatively wide range of concentrations of active ingredient to enable sufficient dispersion as they dissolve or are masticated.

[0033] In various embodiments of the present invention, the anti-oxidant active ingredient is present in the oral composition at a concentration of from about 0.001 to about 10%. In other embodiments, the anti-oxidant active ingredient is present from about 0.01 to about 5%. In certain embodiments, the anti-oxidant active ingredient is present from about 0.1 to about 3%. In other embodiments, the anti-oxidant active ingredient is present from about 0.1 to about 1 %. In certain embodiments, the anti-oxidant active ingredient is selected from the group of free-B-ring flavonoids (flavones) selected from the group consisting of: baicalin, baicalein, or mixtures thereof. In an embodiment where the anti-oxidant comprises baicalin, it is preferably present at a concentration of greater than about 0.2 %. In other embodiments, where the anti-oxidant active ingredient comprises baicalein, the baicalein is present at greater than about 0.1%.

Certain embodiments of the present invention comprise mixtures of baicalin and baicalein as the active ingredient, where the free-B-ring flavonoid compounds are present at greater than 1%.

[0034] In one embodiment, the free-B-ring flavonoids are isolated from *Scutellaria baicalensis* by extraction from the dried root using an appropriate solvent. Preferred solvents include methanol, ethanol, methylene chloride, hexane, cyclohexane, pentane, petroleum ether, chloroform, hydrochloric acid, ethylene dichloride, methanol:THF, and hydrofluoroalkanes, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or HFA-13A. Generally, one part of plant tissue (dry basis) is extracted with from about 5 to about 50 parts, preferably from about 15 parts to about 30 parts of solvent using an extraction apparatus where the solvent is contacted with the bark to obtain a concentrated paste which is then subjected to one or more additional extraction steps with different solvents to further concentrate the originally obtained paste over an extended period of time, preferably from about 6 hours to about 1-2 days, more preferably for about 1 day. In preferred embodiments, the natural extract active ingredients used in oral care compositions are of reproducible, stable, and have microbiological safety. In one embodiment of the present invention, the extract is isolated by supercritical fluid extraction (SFE) using carbon dioxide (CO_2) or by steam distillation, as recognized by one of skill in the art. It should be noted that other botanical sources of free-B-ring flavonoids, and in particular the preferred baicalin or baicalein compounds, are also suitable for use with the present invention.

[0035] A suitable vehicle or carrier includes one or more compatible solid or liquid fillers, diluents, excipients, or encapsulating substances, which are suitable for topical administration to oral tissue surfaces. It is preferred that the orally acceptable carrier does not cause irritation, swelling or pain and does not typically produce an allergic or untoward reaction such as gastric upset, nausea or dizziness. Selection of specific carrier components is dependant on the desired product form, including dentifrices, toothpastes, tooth powders, prophylaxis pastes, mouth rinses, lozenges, gums, gels, paints, animal products, and the like.

[0036] In various embodiments, such as for toothpastes, creams and gels, the oral composition contains a natural or synthetic thickener or gelling agent, which other than silica thickeners, include natural and synthetic gums and colloids. Such suitable thickeners include naturally occurring polymers such as carrageenans, xanthan gum, synthetic thickener such as polyglycols of varying molecular weights sold under the tradename Polyox and cellulose polymers such as hydroxyethyl cellulose and hydroxpropyl cellulose. Other inorganic thickeners

include natural and synthetic clays such as hectorite clays, lithium magnesium silicate (laponite) and magnesium aluminum silicate (Veegum). Other suitable thickeners are synthetic hectorite, a synthetic colloidal magnesium alkali metal silicate complex clay available for example as Laponite (*e.g.*, CP, SP 2002, or D) marketed by Laporte Industries Limited. Laponite D analysis shows, approximately, 58.00% SiO_2, 25.40% MgO, 3.05% Na_2O, 0.98% Li_2O, and some water and trace metals, and has a true specific gravity of 2.53 and an apparent bulk density (g/mL at 8% moisture) of 1.0. In certain embodiments, the thickening agent is present in the dentifrice composition in amounts of about 0.1 to about 10%, preferably about 0.5 to about 5.0%.

[0037] Other suitable thickeners include Irish moss, gum tragacanth, starch, polyvinylpyrrolidone, hydroxyethyl propyl cellulose, hydroxybutyl methyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxyethyl cellulose (*e.g.*, available as NATROSOLl), sodium carboxymethyl cellulose, and colloidal silica such as finely ground SYLOID (*e.g.*, 244).

[0038] 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 active ingredients throughout the oral cavity. Suitable emulsifying agents are those which are reasonably stable and foam throughout a wide pH range, including non-soap anionic, nonionic, zwitterionic and amphoteric organic synthetic detergents. Further, surface active ingredients preferably render the instant compositions more cosmetically acceptable. The organic surface-active material is preferably anionic, nonionic or ampholytic in nature, and preferably a detersive material which imparts to the composition detersive and foaming properties. In certain embodiments, one or more surfactants are present in the oral composition of the present invention in the range from about 0.001% to about 5%, preferably from about 0.5% to about 2.5%.

[0039] Nonionic surfactants useful in the compositions of the present invention include compounds produced by the condensation of alkylene oxides (especially ethylene oxide) with an organic hydrophobic compound, which may be aliphatic or alkylaromatic in nature. One group of surfactants is known as "ethoxamers" – they are condensation products of ethylene oxide with fatty acids, fatty alcohols, fatty amides, polyhydric alcohols, (e.g., sorbitan monostearate) and the like. "Polysorbates" is the name given to a class of nonionic surfactants prepared by ethoxylating the free hydroxyls of sorbitan-fatty acid esters. They are commercially

available, for example as the TWEEN® surfactants of ICI. Non-limiting examples include Polysorbate 20 (polyoxyethylene 20 sorbitan monolaurate, Tween® 20) and Polysorbate 80 (polyoxyethylene 20 sorbitan mono-oleate, TWEEN® 80). Preferred polysorbates include those with about 20 to 60 moles of ethylene oxide per mole of sorbitan ester.

[0040] Other suitable nonionic surfactants include poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene) block copolymers, especially triblock polymers of this type with two blocks of poly(oxyethylene) and one block of poly(oxypropylene). Such copolymers are known commercially by the non-proprietary name of poloxamers, the name being used in conjunction with a numeric suffix to designate the individual identification of each copolymer. Poloxamers may have varying contents of ethylene oxide and propylene oxide, leading to a wide range of chemical structures and molecular weights. One preferred poloxamer is Poloxamer 407. It is widely available, for example under the tradename PLURONIC® F127 of BASF Corporation.

[0041] Other non-limiting examples of suitable nonionic surfactants include products derived from the condensation of ethylene oxide with the reaction product of propylene oxide and ethylene diamine, long chain tertiary amine oxides, long chain tertiary phosphine oxides, long chain dialkyl sulfoxides and the like.

[0042] Other surfactants useful in various embodiments of the present invention include zwitterionic synthetic surfactants. Certain of these can be broadly described as derivatives of aliphatic quaternary ammonium, phosphonium, and sulfonium compounds, in which the aliphatic radicals can be straight chain or branched, and where one of the aliphatic substituents contains from 8 to 18 carbon atoms and one contains an anionic water-solubilizing group, e.g., carboxy, sulfonate, sulfate, phosphate or phosphonate. One example of a suitable zwitterionic surfactant is 4-(N,N-di(2-hydroxyethyl)-N-octadecylammonio)-butane-1-carboxylate.

[0043] Other suitable zwitterionic surfactants include betaine surfactants, such as those disclosed in U.S. Patent 5,180,577, the contents of which are incorporated herein by reference. Typical alkyldimethyl betaines include decyl betaine 2-(N-decyl-N,N-dimethylammonio) acetate, cocobetaine, myristyl betaine, palmityl betaine, lauryl betaine, cetyl betaine, stearyl betaine, and the like. The amidobetaines are exemplified by cocoamidoethyl betaine, cocoamidopropyl betaine, lauramidopropyl betaine and the like. Particularly useful betaine surfactants include cocoamidopropyl betaine and lauramido propyl betaine.

[0044] Suitable examples of anionic surfactants are water-soluble salts of higher fatty acid monoglyceride monosulfates, such as the sodium salt of the monosulfated monoglyceride of hydrogenated coconut oil fatty acids, higher alkyl sulfates such as sodium lauryl sulfate (SLS), alkyl aryl sulfonates such as sodium dodecyl benzene sulfonate, higher alkyl sulfoacetates, higher fatty acid esters of 1,2-dihydroxy propane sulfonate, and the substantially saturated higher aliphatic acyl amides of lower aliphatic amino carboxylic acid compounds, such as those having 12 to 16 carbons in the fatty acid, alkyl or acyl radicals, and the like. Examples of the last mentioned amides are N-lauroyl sarcosine, and the sodium, potassium, and ethanolamine salts of N-lauroyl, N-myristoyl, or N-palmitoyl sarcosine which are preferably substantially free from soap or similar higher fatty acid material.

[0045] In various embodiments of the present invention, where the carrier of the oral care composition is solid or a paste, the oral composition preferably comprises a dentally acceptable abrasive material, which may serve to either polish the tooth enamel or provide a whitening effect.

[0046] In the preparation of a dentifrice composition, abrasives, which may be used in the practice of the present invention, include silica abrasives such as precipitated silicas having a mean particle size of up to about 20 microns, such as Zeodent 115, marketed by J. M. Huber. One useful abrasive is marketed under the trade designation Zeodent 105 by J. M Huber Co, which has a low abrasiveness to tooth enamel, and is a precipitated silica that is about 7 to about 10 microns in diameter, has a BET surface area of 390 m^2/g of silica, and an oil absorption of less than 70 $cm^3/100$ g of silica. Other useful dentifrice abrasives include sodium metaphosphate, potassium metaphosphate, tricalcium phosphate, dihydrated dicalcium phosphate, anhydrous dicalcium phosphate, aluminum silicate, calcined alumina, bentonite or other siliceous materials, or combinations thereof.

[0047] In other embodiments of the present invention, useful abrasive materials for preparing dentifrice compositions include silica gels and precipitated amorphous silica having an oil absorption value of less than 100 $cm^3/100$ g silica and preferably in the range of from about 45 $cm^3/100$ g to less than about 70 $cm^3/100$ g silica. Oil absorption values are measured using the ASTA Rub-Out Method D281. These silicas are colloidal particles having an average particle size ranging from about 3 microns to about 12 microns, and more preferably between about 5 to about 10 microns and a pH range from 4 to 10, preferably 6 to 9 when measured as a 5% slurry.

One useful abrasive is marketed under the trade designation Zeodent 105 by J. M Huber Co, which has a low abrasiveness to tooth enamel, and is a precipitated silica that is about 7 to about 10 microns in diameter, has a BET surface area of 390 m^2/g of silica, and an oil absorption of less than 70 cm^3 /100 g of silica. Further suitable abrasives useful with various embodiments of the present invention are low oil of absorption silica abrasives such as those marketed under the trade designation Sylodent XWA or Sylodent 783 by Davison Chemical Division of W. R. Grace & Co., Baltimore, Md. 21203. Sylodent XWA 650, a silica hydrogel composed of particles of colloidal silica having a water content of 29% averaging from about 7 to about 10 microns in diameter, and an oil absorption of less than 70 cm^3/100 g of silica is a preferred example of a low oil absorption silica abrasive useful in the practice of the present invention. The abrasive is present in the dentifrice composition of the present invention at a concentration of about 10 to about 40% and preferably about 15 to about 30%.

[0048] Other suitable polishing materials include the particulate thermosetting resins, such as melamine, phenolic, and urea-formaldehydes, and cross-linked polyepoxides and polyesters. Preferred polishing materials include crystalline silica having particle sizes of up to about 5 microns, a mean particle size of up to about 1.1 microns, and a surface area of up to about 50,000 cm^2/g, silica gel or colloidal silica, and complex amorphous alkali metal aluminosilicate.

[0049] Particularly preferred abrasives in accordance with certain embodiments of the present invention comprise dihydrated dicalcium phosphate, anhydrous dicalcium phosphate, precipitated calcium carbonate or combinations thereof.

[0050] In embodiments where the dentifrice is a clear or transparent gel, a polishing agent of colloidal silica, such as those sold under the trademark SYLOID as Syloid 72 and Syloid 74 or under the trademark SANTOCEL as Santocel 100 alkali metal almuino-silicate complexes are particularly useful, since they have refractive indices close to the refractive indices of gelling agent-liquid (including water and/or humectant) systems commonly used in dentifrices.

[0051] In certain embodiments, the abrasives may also include whiteness-imparting abrasive particles which include for example, a metal oxide. The metal oxide can comprise any metal oxide that provides a white color, such as, for example, titanium oxide, aluminum oxide, tin oxide, calcium oxide, magnesium oxide, barium oxide, or a combination thereof. Certain

whiteness imparting abrasives are also pearlescent particles, which comprise a single mineral or chemical species, such as, for example a silicate such as mica, or bismuth oxychloride. By "mica" it is meant any one of a group of hydrous aluminum silicate minerals with platy morphology and perfect basal (micaceous) cleavage. Mica can be, for example, sheet mica, scrap mica or flake mica, as exemplified by muscovite, biotite or phlogopite type micas. In some embodiments, the pearlescent particles can comprise a complex comprising more than one mineral or chemical species, such as, for example, mica coated with a metal oxide such as titanium oxide.

[0052] In embodiments where the dentrifrice is in a solid or paste form, the abrasive material is generally present at about 10% to about 99% of the oral composition. In certain embodiments, the polishing material is present in amounts ranging from about 10% to about 75% in toothpaste, and from about 70% to about 99% in toothpowder.

[0053] 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, ultraviolet treated, and free of organic impurities. Water generally comprises from about 10% to 50%, preferably from about 20% to 40%, of the toothpaste compositions herein. The water is free water which is added, plus that which is introduced with other materials for example, such as that added with sorbitol.

[0054] In various embodiments, the oral care composition of the present invention contains a flavoring agent. Flavoring agents which are used in the practice of the present invention include essential oils as well as various flavoring aldehydes, esters, alcohols, and similar materials. Any suitable flavoring or sweetening material may also be employed. Examples of suitable flavoring constituents are flavoring oils, e.g. oil of spearmint, peppermint, wintergreen, sassafras, clove, sage, eucalyptus, marjoram, cinnamon, lemon, lime, orange, grapefruit, and methyl salicylate. Also useful are such chemicals as menthol, carvone, and anethole. Suitable sweetening agents include sucrose, lactose, maltose, sorbitol, xylitol, sodium cyclamate, perillartine, AMP (aspartyl phenyl alanine, methyl ester), saccharine and the like. The flavor and sweetening agents may each or together be incorporated into the oral composition at a concentration of about 0.001 to about 5% and preferably about 0.5 to about 2%.

[0055] The composition of the invention can be incorporated into chew articles or toys that are formed in a variety of designs and sizes, as known to those of skill in the art, and preferably provide some level of physical interaction with the tooth and gum surface, promoting gingival stimulation and/or sub-gingival particle release. Examples of such toys can be bones, balls, and ropes. Further, it is preferred that the chew toys are capable of carrying active ingredients, either through an internal reservoir, by impregnation into the material, or coating onto a surface of the toy, for example. Chew articles of the present embodiment are preferably formed of a non-toxic edible material, including by way of example, rawhide or polymers such as polyester or polyisoprene.

[0056] Food products and supplements for animals are well known in the art and are preferably made with any suitable dough. Food supplement dough generally comprises at least one flour, meal, fat, water, and optionally particulate proteinaceous particles (for texturization) and flavor. For instance, when the desired product is a biscuit, a conventional dough can be used, optionally containing discrete particles of meat and/or meat byproducts or farinaceous material. Examples of suitable dough for the production of hard and soft (including humectant for water control) animal biscuits are disclosed in U.S. Patent. Nos. 5,405,836 to Richar, et al.; 5,000,943 to Scaglione, et al.; 4,454,163 and 4,454,164 both to Gellman, et al. Such compositions are preferably baked. The active ingredient may be added with the flavor, included in an interior reservoir with a soft center, or coated onto the surface of a baked food supplement by dipping or spraying. Any other suitable means known to one of skill in the art for delivering active ingredients to animals are also contemplated by the present invention.

[0057] The compositions used in accordance with the present invention optionally comprise an optional active material aside from the anti-oxidant free-B-ring flavonoid active ingredient. Such additional oral care active ingredients are 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 such embodiments, the one or more additional active ingredients do not inhibit the efficacy of the anti-oxidant ingredient described above.

[0058] 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). Optional oral care actives among those useful herein include anti-tartar agents, antibacterial agents, anti-inflammatory agents, anticaries agents, whitening agents, densensitizing agents, vitamins, compatible enzymes, chlorophyll compounds, periodontal actives, breath freshening agents, malodour control agents, salivary stimulants and combinations thereof, which are well known to one of skill in the art. It is understood that while general attributes of each of the above categories of actives may differ, there may some common attributes and any given material may serve multiple purposes within two or more of such categories of actives.

[0059] 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 and additional active ingredients useful for treating such conditions include those disclosed in U.S. Patent Publication 2003/0206874, Doyle et al., published November 6, 2003. Actives among those useful herein are also disclosed in U.S. Patent 6,290,933, Durga et al., issued September 18, 2001 and U.S. Patent 6,685,921, Lawlor, issued February 3, 2004. Actives useful herein are optionally present in the compositions of the present invention in safe and effective amounts.

[0060] The oral composition of the present invention may contain an anticaries agent, such as a fluoride ion source or a fluorine-providing component. In various embodiments, the fluoride based anticaries agent in present in an amount sufficient to supply about 25 ppm to 5,000 ppm of fluoride ions. Useful anticaries agents include inorganic fluoride salts, such as soluble alkali metal salts. For example, preferred fluoride sources useful in the oral composition are sodium fluoride, potassium fluoride, sodium fluorosilicate, ammonium fluorosilicate, sodium monfluorophosphate (MFP), and amine fluorides, including olaflur (N'-octadecyltrimethylendiamine-N,N,N'-tris(2-ethanol)-dihydrofluoride). Tin based compounds, including stannous fluoride and stannous chloride are also useful herein. In certain embodiments, sodium fluoride or MFP is preferred as an anticaries ingredient.

[0061] In various embodiments, the oral compositions of the present invention comprise antitartar agents to prevent and/or minimize calculus formation. One or more of such agents can be present.

[0062] Suitable anticalculus agents include without limitation: phosphates and polyphosphates. Phosphate and polyphosphate salts are generally employed in the form of their wholly or partially neutralized water soluble cationic species (e.g., potassium, sodium or ammonium salts, and any mixtures thereof). Thus, useful inorganic phosphate and polyphosphate salts illustratively include monovalent cations with monobasic, dibasic and tribasic phosphates; tripolyphosphate and tetrapolyphosphate; mono-, di-, tri- and tetra-pyrophosphates; and cyclophosphates (also generally known in the art as "metaphosphates"). Useful monovalent cations of such phosphate salts include hydrogen, monovalent metals including alkali metals, and ammonium, for example.

[0063] Examples of useful antitartar agents include $Na_5P_3O_{10}$ (sodium tripolyphosphate or STPP), tetraalkali metal pyrophosphate salts such as $Na_4P_2O_7$ (tetrasodium pyrophosphate or TSPP), $K_4P_2O_7$ (tetrapotassium pyrophosphate), $Na_2K_2P_2O_7$ (disodium dipotassium pyrophosphate), $Na_2H_2P_2O_7$ (disodium dihydrogen pyrophosphate) and $K_2H_2P_2O_7$ (dipotassium dihydrogen pyrophosphate). Cyclophosphates, which are generally referred to as "metaphosphates", are cyclic phosphate anion compounds. Those useful as tartar control agents include, sodium hexametaphosphate and sodium trimetaphosphate, for example. In one embodiment, the active anticalculus system comprises sodium tripolyphosphate (STPP) and/or tetrasodium pyrophosphate (TSPP).

[0064] Other suitable tartar control agents include polyaminopropanesulfonic acid (AMPS), zinc citrate trihydrate, polypeptides such as polyaspartic and polyglutamic acids, polyolefin sulfonates, polyolefin phosphates, diphosphonates such as azacycloalkane-2,2-diphosphonates (e.g., azacycloheptane-2,2-diphosphonic acid), N-methyl azacyclopentane-2,3-diphosphonic acid, ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonic acid (EHDP) and ethane-1-amino-1,1-diphosphonate, phosphonoalkane carboxylic acids and salts of any of these agents, for example their alkali metal and ammonium salts.

[0065] In various embodiments where the anticalculus/anti-tartar active ingredients are present in the oral compositions, they range in concentration from about 0.01 to about 10% by weight, more preferably between about 1 to about 5 % by weight.

[0066] Additionally, various embodiments of the present invention include an anticalculus system that further comprises a synthetic anionic linear polycarboxylate polymer. The anionic linear polycarboxylate is generally synthesized by using an olefinically or ethylenically unsaturated carboxylic acid that contains an activated carbon-to-carbon olefinic double bond and at least one carboxyl group. The acid contains an olefinic double bond which readily functions in polymerization because of its presence in the monomer molecule either in the alpha-beta position with respect to a carboxyl group or as part of a terminal methylene grouping. Illustrative of such acids are acrylic, methacrylic, ethacrylic, alpha-chloroacrylic, crotonic, beta-acryloxy propionic, sorbic, alpha-chlorsorbic, cinnamic, beta-styrilacrylic, muconic, itaconic, citraconic, mesaconic, glutaconic, aconitic, alpha-phenylacrylic, 2-benzyl acrylic, 2-cyclohexylacrylic, angelic, umbellic, fumaric, maleic acids and anhydrides. Other olefinic monomers copolymerizable with such carboxylic monomers include vinyl acetate, vinyl chloride, dimethyl maleate and the like. The synthetic anionic linear polymeric polycarboxylate component is mainly a hydrocarbon with optional halogen and O-containing substituents and linkages as present in for example ester, ether and OH groups. The copolymers preferably contain sufficient carboxylic salt groups for water-solubility. The terms "synthetic" and "linear" do not include known thickening or gelling agents comprising carboxymethylcellulose and other derivatives of cellulose and natural gums, nor Carbopols having reduced solubility due to cross-linkages.

[0067] Preferred are 1:4 to 4:1 copolymers of maleic anhydride or acid with another polymerizable ethylenically unsaturated monomer, preferably methyl vinyl ether (methoxyethylene) having a molecular weight (M.W.) of about 30,000 to about 2,500,000. These copolymers are commercially available, for example as Gantrez AN-139 (M.W. 1,100,000), AN-119 (M.W. 200,000) and S-97 Solution (M.W. 1,500,000), from ISP Corporation.

[0068] In various embodiments, where the anti-tartar/anticalculus system comprises a synthetic anionic polycarboxylate, it is preferably present from about 0.001 to about 5 weight %. In another embodiment, the synthetic anionic polycarboxylate is present from about 0.5 to about 1.5 weight %, most preferably at about 1 weight % of the oral care composition. In one embodiment according to the present invention, the anticalculus system comprises a copolymer of maleic anhydride and methyl vinyl ether, such as for example, the Gantrez S-97 product discussed above. In one embodiment, the antitartar active ingredient system of the oral care

composition comprises TSPP at about 0.5 to about 1.5% by weight, STPP at about 1 to about 10% by weight, and a copolymer of maleic anhydride and methyl vinyl ether at about 0.5 to about 1.5 % by weight.

[0069] Synthetic anionic polycarboxylates may also be used in the dentifrice compositions of the present invention as an efficacy enhancing agent for certain active ingredients, including antibacterial, antitartar (as discussed above) or other active agents within the oral composition. Such anionic polycarboxylates are generally employed in the form of their free acids or preferably partially or more preferably fully neutralized water soluble alkali metal (e.g. potassium and preferably sodium) or ammonium salts. As discussed above, preferred copolymers are of maleic anhydride or acid with another polymerizable ethylenically unsaturated monomer, preferably methylvinylether/maleic anhydride having an approximate molecular weight (M.W.) of about 30,000 to about 2,500,000 most preferably about 30,000 to about 2,000,000. Examples of these copolymers are available from ISP corporation under the tradename Gantrez, e.g. AN 139 (M.W. 1,100,000), AN 119 (M.W. 200,000); S-97 Pharmaceutical Grade (M.W. 1,500,000), AN 169 (M.W. 2,000,000), and AN 179 (M.W. 2,400,000); wherein the preferred copolymer is S-97 Pharmaceutical Grade (M.W. 1,500,000).

[0070] The anionic polycarboxylate, is employed in certain embodiments in amounts effective to achieve the desired enhancement of the efficacy of any antibacterial, antitartar or other active agent within the dentifrice composition. Generally, the anionic polycarboxylates is present within the dentifrice composition from about 0.05% to about 5% by weight, preferably from about 0.5% to about 2.5% by weight.

[0071] Various optional oral care actives may be included in the oral composition of the present invention including those described above, such as antibacterial agents, antiplaque agents, anti-adhesion (that prevent adhesion of plaque to an enamel surface), anti-oxidant (such as Vitamin E or coenzyme Q10), anticaries agents, densensitizing agents (such as potassium citrate, potassium tartrate, potassium chloride, potassium sulfate and potassium nitrate), whitening agents (such as, urea peroxide, sodium percarbonate, sodium perborate and polyvinylpyrrolidone-H_2O_2); compatible enzymes; anti-inflammatory agents (such as, steroidal agents including flucinolone and hydrocortisone, and nonsteroidal agents (NSAIDs)), tartar control agents, periodontal actives, chlorophyll compounds, nutrients (such as vitamins, minerals, and amino acids, lipotropics, fish oil, coenzymes and the like) abrasives, breath

freshening/malodour control agents (such as zinc salts such as zinc gluconate, zinc citrate, zinc chlorite, and α-ionone), and salivary stimulants (such as such as citric, lactic, malic, succinic, ascorbic, adipic, fumaric and tartaric acids); and any other suitable ingredients for oral care known to one of skill in the art. These additives, when present, are incorporated in the dentifrice composition in amounts that do not substantially adversely affect the properties and characteristics desired, generally from concentrations of about 0.001 to about 10%.

[0072] Various other materials may be incorporated in oral compositions of this invention including preservatives, such as sodium benzoate, and silicones, for example. These adjuvants, when present, are incorporated in the compositions in amounts which do not substantially adversely affect the properties and characteristics desired.

EXAMPLE I

[0073] A dentifrice composition having the ingredients listed in Table I is prepared by the following method. The baicalin is isolated from an extract of *S. baicalensis.*

[0074] Sodium saccharin, sodium monofluorophosphate, TSPP, and any other salts are dispersed in water and mixed in a conventional mixer under agitation. The humectants e.g., glycerin and sorbitol, are added to the water mixture under agitation. Then organic thickeners, such as carageenan, and any polymers, are added. The resultant mixture is agitated until a homogeneous gel phase is formed. The mixture is then transferred to a high-speed vacuum mixer; where the dicalcium phosphate abrasives are added. The mixture is then mixed at high speed for from 5 to 30 minutes, under vacuum of from about 20 to 50 mm of Hg, preferably about 30 mm Hg. The flavor oil is weighed out and baicalin is then added to the flavor oil. The flavor oil and flavonoid mixture is added to the mixture. Lastly, surfactants, such as sodium lauryl sulfate (SLS) are charged into the mixer. The resultant product is a homogeneous, semi-solid, extrudable paste or gel product.

TABLE I	
Ingredient	**Final Wt. %**
Baicalin	0.6
Sorbitol	14.0
Glycerin	10.8
Sodium monofluorophosphate	0.8
Sodium saccharin	0.1
Tetra Sodium Pyrophosphate (TSPP)	0.3
Carrageenan (Viscarin)	0.9
Dicalcium Phosphate Anhydrous	3.9
Dicalcium Phosphate Dihydrate	45.2
Sodium lauryl sulfate	1.5
Flavor	1.0
Blue Color Solution	0.05
De-ionized and UV treated Water	Q.S.

EXAMPLE II

[0075] A dentifrice composition having the ingredients listed in Table II is prepared by the following method. The baicalein is isolated from an extract of *S. baicalensis.* Sodium saccharin, sodium monofluorophosphate, TSPP, and any other salts are dispersed in water and mixed in a conventional mixer under agitation. The humectants e.g., glycerin and sorbitol, are added to the water mixture under agitation. Then organic thickeners, such as carageenan, are added. The resultant mixture is agitated until a homogeneous gel phase is formed. The mixture is then transferred to a high-speed vacuum mixer; where the dicalcium phosphate abrasives are added. The mixture is then mixed at high speed for from 5 to 30 minutes, under vacuum of from about 20 to 50 mm of Hg, preferably about 30 mm Hg.

[0076] The flavor oil is weighed out and baicalein is then added to the favor oil. The flavor oil and flavonoid mixture is added to the mixture. Sodium lauryl sulfate (SLS) is then added into the mixer. The resultant product is a homogeneous, semi-solid, extrudable paste or gel product.

TABLE II	
Ingredient	**Final Wt. %**
Baicalein	0.2
Sorbitol	14.0
Glycerin	10.8
Sodium monofluorophosphate	0.8
Sodium saccharin	0.1
Tetra Sodium Pyrophosphate (TSPP)	0.3
Carrageenan (Viscarin)	0.9
Dicalcium Phosphate Anhydrous	3.9
Dicalcium Phosphate Dihydrate	45.2
Sodium lauryl sulfate	1.5
Flavor	1.0
Blue Color Solution	0.05
De-ionized and UV treated Water	Q.S.

EXAMPLE III

[0077] A dentifrice composition having the ingredients listed in Table III is prepared by the following method. The baicalein and baicalin are isolated from an extract of *S. baicalensis*. Sodium saccharin, sodium monofluorophosphate, TSPP, and any other salts are dispersed in water and mixed in a conventional mixer under agitation. The humectants e.g., glycerin and sorbitol, and polymers are added to the water mixture under agitation. Then organic thickeners, such as carageenan, are added. The resultant mixture is agitated until a homogeneous gel phase is formed. The mixture is then transferred to a high-speed vacuum mixer; where the dicalcium phosphate abrasives are added. The mixture is then mixed at high speed for from 5 to 30 minutes, under vacuum of from about 20 to 50 mm of Hg, preferably about 30 mm Hg.

[0078] The flavor oil is weighed out and baicalin/baicalein is then added to the flavor oil. The flavor oil and flavonoid mixture is added. Sodium lauryl sulfate (SLS) is then added into the mixer. The resultant product is a homogeneous, semi-solid, extrudable paste or gel product.

TABLE III	
Ingredient	**Final Wt. %**
Baicalein	0.2
Baicalin	0.6
Sorbitol	14.0
Glycerin	10.8
Sodium monofluorophosphate	0.8
Sodium saccharin	0.1
Tetra Sodium Pyrophosphate (TSPP)	0.3
Carrageenan (Viscarin)	0.9
Dicalcium Phosphate Anhydrous	3.9
Dicalcium Phosphate Dihydrate	45.2
Sodium lauryl sulfate	1.5
Flavor	1.0
Blue Color Solution	0.05
De-ionized and UV treated Water	Q.S.

[0079] 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. A method of reducing one or more free radical species in an oral cavity of a mammalian subject, the method comprising contacting an oral composition comprising an anti-oxidant active ingredient comprising at least one free-B-ring flavonoid and an orally acceptable carrier with an oral surface in the mammalian subject.

2. A method according to claim 1, wherein said concentration of said anti-oxidant active ingredient in said oral composition is from between about 0.001 to about 10 %.

3. A method according to claim 1, wherein said concentration of said anti-oxidant active ingredient in said oral composition is from between about 0.01 to about 3%.

4. A method according to claim 1, wherein said concentration of said anti-oxidant active ingredient in said oral composition is from between about 0.1 to about 1 %.

5. A method according to claim 1, wherein said anti-oxidant active ingredient is selected from the group consisting of: baicalin, baicalein, and mixtures thereof.

6. A method according to claim 1, wherein said orally acceptable carrier comprises one or more oral active ingredients selected from the group consisting of: anti-tartar agents, antibacterial agents, anti-inflammatory agents, anticaries agents, whitening agents, densensitizing agents, vitamins, compatible enzymes, chlorophyll compounds, periodontal actives, breath freshening agents, malodour control agents, salivary stimulants and combinations thereof.

7. A method according to claim 1, wherein said orally acceptable carrier comprises one or more components selected from the group consisting of: viscosity modifiers, diluents, surface active agents, pH modifying agents, abrasives, humectants, mouth feel agents, sweetening agents, flavor agents, colorants, preservatives, and combinations thereof.

8. A method according to claim 1, wherein the free radicals are produced in the oral cavity of the mammalian subject as a result of an immune response to oral pathogens.

9. A method according to claim 8, wherein said immune response is associated with a condition selected from the group consisting of gingivitis and periodontitis.

10. A method according to claim 1, wherein said contacting is repeated for a plurality of days.

11. A method of providing an anti-oxidant to an oral cavity of a mammalian subject, the method comprising contacting oral tissue in the oral cavity with an oral composition comprising an anti-oxidant active ingredient comprising a free-B-ring flavonoid and an orally acceptable carrier.

12. A method according to claim 11, wherein said concentration of said anti-oxidant active ingredient in said oral composition is from between about 0.001 to about 10 %.

13. A method according to claim 11, wherein said concentration of said anti-oxidant active ingredient in said oral composition is from between about 0.1 to about 3%.

14. A method according to claim 11, wherein said anti-oxidant active ingredient is selected from the group consisting of: baicalin, baicalein, and mixtures thereof.

15. A method according to claim 11, wherein said orally acceptable carrier comprises one or more oral active ingredients selected from the group consisting of: anti-tartar agents, antibacterial agents, anti-inflammatory agents, anticaries agents, whitening agents, densensitizing agents, vitamins, compatible enzymes, chlorophyll compounds, periodontal actives, breath freshening agents, malodour control agents, salivary stimulants and combinations thereof.

16. A method according to claim 11, wherein said orally acceptable carrier comprises one or more components selected from the group consisting of: viscosity modifiers, diluents,

surface active agents, pH modifying agents, abrasives, humectants, mouth feel agents, sweetening agents, flavor agents, colorants, preservatives, and combinations thereof.

17. A method according to claim 11, wherein said contacting is repeated for a plurality of days.

18. A method of preparing an anti-oxidant oral composition, the method comprising mixing an anti-oxidant ingredient comprising at least one free-B-ring flavonoid with an orally acceptable oral composition carrier.

19. A method according to claim 18, wherein said anti-oxidant ingredient comprises at least one free-B-ring flavonoid selected from the group consisting of: baicalin, baicalein, and mixtures thereof.

20. A method according to claim 18, wherein said anti-oxidant active ingredient is present in said oral composition at a concentration of from about 0.001 to about 10%.

21. A method according to claim 18, wherein said orally acceptable carrier comprises one or more oral active ingredients selected from the group consisting of: anti-tartar agents, antibacterial agents, anti-inflammatory agents, anticaries agents, whitening agents, densensitizing agents, vitamins, compatible enzymes, chlorophyll compounds, periodontal actives, breath freshening agents, malodour control agents, salivary stimulants and combinations thereof.

22. A method according to claim 18, wherein said orally acceptable carrier further comprises one or more components selected from the group consisting of: viscosity modifiers, diluents, surface active agents, pH modifying agents, abrasives, humectants, mouth feel agents, sweetening agents, flavor agents, colorants, preservatives, and combinations thereof.

23. A method according to claim 18, wherein the oral care composition is in an oral care form selected from the group consisting of a mouthrinse, a powder, a medicament, a dentifrice, a confectionary, and an animal product.

(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 2006/068973 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 36/539 (2006.01) ***A61K 31/353*** (2006.01) ***A61P 39/06*** (2006.01)

(21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/US2005/045748

(22) Fecha de Presentación Internacional:
15 de diciembre de 2005 (15.12.2005)

(25) **Lenguaje de entrega:** Inglés

(26) **Lenguaje de Publicación:** Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
60/639,329 22 de diciembre de 2004 (21.12.2004) US
11/280,668 16 de noviembre de 2005 (16.11.2005) US

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

(72) **Inventores; e**

(75) **Invewntores/Solicitantes** *(solo para US)*: **TRIVEDI, Harsh, M.** [US/US]; 134 Grantham Drive, Somerset, New Jersey 08873 (US). **XU, Tao** [US/US]; 41 Jernee Drive, East Brunswick, New Jersey 08816

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

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

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

Publicado:
—— *con el informe de búsqueda internacional*

(88) **Fecha de publicación del informe de búsqueda internacional:**
4 de enero de 2007

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: METODOS PARA LAUTILIZACION DE COMPOSICIONES DE CUIDADO BUCAL QUE CONTIENEN ANTIOXIDANTES FLAVONIODES CON ANILLO B LIBRE

(57) Resumen: La presente invención se relaciona con un método para proporcionar un antioxidante a la cavidad oral de un sujeto mamífero. Una composición que contiene un ingrediente activo antioxidante que comprende un flavanoide con anillo B libre y un portador oralmente aceptable es puesta en contacto con el tejido oral de la cavidad oral. El ingrediente activo antioxidante reduce una o más especies que reaccionan con el oxigeno, o radicales libres de la cavidad oral. También se proporcionan métodos para preparar la composición oral que contiene el antioxidante.

AS:104414

38

39

TITULO DE LA INVENCION

METODOS PARA LA UTILIZACIÓN DE COMPOSICIONES DE CUIDADO BUCAL QUE CONTIENEN ANTI OXIDANTES FLAVONOIDES CON ANILLO B LIBRE

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos Serie N° 60/639.329, presentada el 22 de diciembre de 2004, los contenidos de la cual se incorporan a la presente por referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] Las especies que producen oxígeno reactivo (reactive oxygen species) (ROS) se encuentran en diversos procesos bioquímicos, e incluyen súper óxidos de aniones, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo. La formación de ROS puede ocurrir como parte de muchos procesos celulares incluyendo la respiración mitocondria, respuestas de células inmunes, daño a las células, calor, radiación de diversos orígenes, del metabolismo de drogas y otros químicos. Los ROS son altamente reactivos y modifican importantes macromoléculas celulares. Los ROS inician o aceleran procesos de desórdenes.

[0003] En un ejemplo, los ROS se generan durante la inflamación por leucocitos fagocíticos, tales como los neutrófilos activados que producen un "estallido oxidativo" de radicales súper óxidos, los cuales se creen son un factor esencial en la producción del efecto citotóxico de los neutrófilos activados. Más aun, el súper óxido se puede producir fisiológicamente mediante las células endoteliales para reaccionar con óxido nítrico, un regulador fisiológico, formando peroxinitrito, $ONOO^-$, el cual puede decaer y dar lugar a un radical hidroxilo, OH. Fuentes adicionales de oxiradicales son la "filtración" de electrones de cadenas reticulares mitocondriales o endoplásmicas de transporte de electrones perturbadas, síntesis de prostaglandina, oxidación de catecolaminas, y la activación de plateletas.

[0004] Se cree que los ROS se encuentran involucrados en casi todos los procesos de desórdenes y en el proceso de envejecimiento. Se cree que el incremento de ROS bajo condiciones patológicas causa daño celular a través de la acción de éstas moléculas altamente reactivas mediante el reticulado de proteínas, mutagenizando el ADN, y peroxidizando lípidos.

[0005] Los desórdenes periodontales humanos son desórdenes inflamatorios que son el resultado de interacciones complejas entre periodontopatógenos y la respuesta inmune del huésped. Se cree que existen dos aspectos interrelacionados al progreso del desorden periodontal, el primero es la activación del sistema inmune del huésped y el segundo es la producción de radicales de oxígeno y sus metabolitos relacionados. El incremento en la producción de radicales de oxígeno puede contribuir al estrés oxidativo, el cual se cree que se encuentra involucrado en el desorden periodontal.

[0006] La gingivitis es la inflamación o infección de las encías y de los huesos alveolares que sostienen a los dientes. En general se cree que la gingivitis es causada por bacterias en la boca (en particular las bacterias instigadas en la formación de placa) y las toxinas formadas como sub productos de las bacterias. Se cree que las toxinas instigan la inflamación de los tejidos bucales dentro de la boca. La periodontitis es un estado de deterioro progresivo del desorden comparado con la gingivitis, en donde las encías se inflaman y comienzan a retroceder de los dientes y se forman bolsillos entre los mismos, lo cual en última instancia puede resultar en la destrucción del hueso y del ligamento periodontal. De tal manera, la inflamación e infección crónica potencialmente resulta en la posterior pérdida de los dientes. Más aun, la inflamación del

tejido bucal puede ser causada por cirugía, una herida localizada, trauma, o necrosis, o diversos orígenes sistémicos.

[0007] En general se cree que los componentes celulares implicados por estos desórdenes y condiciones incluyen tejidos epiteliales, fibroblastos gingivales, y leucocitos circulantes, todos los cuales contribuyen a la respuesta del huésped a factores patogénicos generados por las bacterias. De esta manera, la infección bacterial del tejido bucal aumenta la respuesta inmune del huésped y reduce el proceso de curado mediante la generación de especies radicales libres de ROS y regulando hacia arriba mediadores inflamatorios que causan daño significativo a los tejidos.

[0008] Sería deseable tener un método para tratar a un sujeto mamífero que presenta daño celular en los tejidos bucales, en algunas circunstancias causado por inflamación del tejido bucal, mediante la reducción de especies de oxígeno reactivo de radical libre para reducir el nivel de daño celular al tejido bucal y para promover la cura.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

[0009] En diversas realizaciones de la presente invención, se provee un método para reducir uno o mas especies de radical libre en una cavidad bucal de un sujeto mamífero. El método comprende poner en contacto una composición oral que comprende un ingrediente activo anti oxidante y un portador oralmente aceptable. El ingrediente activo anti oxidante comprende al menos un flavonoide de anillo B libre y un portador oralmente aceptable con una superficie bucal en el sujeto mamífero.

[0010] En otras realizaciones, se revela un método para proveer un anti oxidante a una cavidad bucal de un sujeto mamífero. El método comprende poner en contacto tejido bucal en la cavidad bucal de un sujeto mamífero con una composición oral que comprende un ingrediente activo anti oxidante que comprende un flavonoide de anillo B libre y un portador oralmente aceptable.

[0011] En aun otras realizaciones, se provee un método para preparar una composición oral anti oxidante, en donde el método comprende mezclar un ingrediente anti oxidante que comprende al menos un flavonoide de anillo B libre con un portador de composición oralmente aceptable.

[0012] Se ha descubierto que composiciones y métodos de esta invención imparten ventajas sobre composiciones orales de técnicas anteriores, mediante la provisión de una composición de cuidado bucal que es segura, estable, y es altamente efectiva como un tratamiento anti oxidante para la inflamación del tejido bucal asociado con tales desórdenes como la gingivitis y la periodontitis. El ingrediente anti oxidante comprende compuestos que son seguros y se derivan de una fuente botánica natural, por ejemplo, *Scutellaria baicalensis*.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0013] Diversas realizaciones de la presente invención proveen un método para reducir una o mas especies radicales libres en una cavidad bucal de un sujeto mamífero. Tal método comprende poner en contacto una composición oral que comprende un ingrediente activo anti oxidante y un portador oralmente aceptable. El ingrediente activo anti oxidante comprende al menos un flavonoide de anillo B libre y un portador oralmente aceptable con una superficie bucal en el sujeto mamífero.

[0014] En otras realizaciones, un método para proveer un anti oxidante a una cavidad bucal de un sujeto mamífero comprende poner en contacto el tejido bucal en la cavidad bucal del sujeto mamífero, con una composición oral que comprende un ingrediente activo anti oxidante que comprende un flavonoide de anillo B libre y un portador oralmente aceptable.

[0015] Poner en contacto el tejido bucal de un sujeto mamífero con el anti oxidante en la composición oral sirve para mitigar el daño de las especies de oxígeno reactivo con radical libre, y en un mecanismo de asistencia puede servir para reducir la inflamación del tejido bucal mediante un camino alternativo que el que se ha reconocido previamente

(minimizando el daño de las especies con radical libre en lugar de la previamente reconocida supresión de producción de citosina pro inflamatoria) en tejidos bucales. El método por lo tanto reduce la inflamación y promueve la cura mediante la reducción del daño por especies con radical libre.

[0016] Una "cantidad segura y efectiva" de un ingrediente activo en las diversas realizaciones de la presente invención se refiere a una cantidad que efectúa la actividad objetivo (es decir, la actividad anti oxidante en el lugar objetivo de un huésped a ser tratado), sin mayores efectos secundarios (tales como toxicidad, irritación, o respuesta alérgica), acorde con una razonable relación de riesgo/beneficio cuando se utiliza en la manera de esta invención La "cantidad segura y efectiva" específica variará de acuerdo a tales factores como la condición particular siendo tratada, la condición física del paciente, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente (si es que hay alguna), la forma de dosis específica a ser utilizada, el excipiente utilizado, la solubilidad del ingrediente activo de la presente, y el régimen de dosis deseado para la composición oral.

[0017] La "inflamación" del tejido bucal generalmente se refiere a una respuesta protectora localizada provocado por la herida o destrucción de tejidos, la cual sirve para destruir, diluir, o aislar tanto el agente injurioso y el, tejido herido. En la forma aguda, se caracteriza por dolor, calor, enrojecimiento, hinchazón, y pérdida de función. La inflamación crónica es un proceso lento y se caracteriza primariamente por la formación de tejido conectivo nuevo. La inflamación crónica es a menudo una continuación de una inflamación aguda o una forma de inflamación de bajo grado prolongada (tal como la que se asocia con la periondontitis o gingivitis) y usualmente causa daños permanentes a los tejidos. Histológicamente, la inflamación involucra una serie compleja de eventos, incluyendo la dilatación de arteriolas, capilares y vénulas, con un incremento de la permeabilidad y flujo sanguíneo, exudación de fluidos, incluyendo proteínas de plasma, y migración leucocítica al locus inflamatorio. La inflamación corresponde a niveles acrecentados de mediadores celulares pro inflamatorios, como así también especies radicales libres o especies de oxígeno reactivo (ROS), las cuales se liberan de células, por ejemplo, como resultado de la interacción de un antígeno con un anticuerpo o mediante la acción de un antígeno con un linfocito sensibilizado.

[0018] Fuentes de inflamación de tejidos bucales incluyen infección bacterial, cirugía, heridas localizadas, trauma o necrosis, o diversos orígenes sistémicos. Ejemplos no limitativos de desórdenes, condiciones y desórdenes bucales asociados con la actividad acrecentada de mediadores celulares de inflamación incluyen gingivitis, periodontitis, exfoliación de dientes debido a neutropenia, patosis endodóntica y sus secuelas, ulceración aguda y crónica de la mucosa bucal, gingivitis ulcerativa necrotizante aguda, caries dentales, demora en la curación de heridas, daño periodontal al hueso y osteomielitis del hueso mandibular aguda y crónica. En ciertas realizaciones, la condición o el desorden inflamatorio siendo tratado es gingivitis o periodontitis.

[0019] Concentraciones excesivas de diversas formas de oxígeno y de radicales libres generadas por tejidos inflamados y por la respuesta inmune del huésped pueden tener efectos adversos serios sobre los sistemas vivos, incluyendo la peroxidación de lípidos de membrana, la hidroxilación de bases de ácido nucleico, y la oxidación de grupos sulfhidrilos y de otras partes sensibles en proteínas. Si no se controlan, pueden resultar en mutaciones y en la muerte celular.

[0020] Las células aeróbicas contienen una cantidad de defensas contra los efectos deletéricos de oxiradicales y sus productos de reacción. Por ejemplo, antioxidantes biológicos se encuentran presentes en una diversidad de células, incluyendo enzimas, tales como súper óxido de dismutasa, catalasa, peroxidasa de selenio glutationa, y fosfolípido hidroperóxido glutationa peroxidasa; y antioxidantes biológicos no enzimáticos incluyen tocoferoles y tocotrienoles, carotenoides, quinones, bilirrubina, ácido ascórbico, ácido úrico, y proteínas ligadoras de metales. Diversos anti oxidantes, siendo solubles tanto en lípidos como en agua, se encuentran en todas partes de las células y tejidos, aunque

cada anti oxidante específico a menudo muestra un patrón de distribución característico. Sin embargo, en el contexto de la cavidad bucal, hay creciente evidencia que sujetos mamíferos que sufren de diversas formas de desórdenes de encías presentan niveles anormalmente bajos de antioxidantes (tal como la glutationa) en el tejido bucal cercano. (por ejemplo, en fluidos creviculares gingivales y similares), tal como sujetos mamíferos con encías sanas presentan niveles mucho mas altos de antioxidantes.

[0021] Si bien no se limita a la teoría por medio de la cual la presente invención se encuentra obligada, se cree que ciertos compuestos flavonoides previenen el daño inducido por oxiradicales mediante la búsqueda de compuestos radicales libres (ROS) luego que se forman en la cavidad bucal. La presente invención provee un ingrediente activo anti oxidante para una composición oral que es segura para el consumo, efectiva para quitar oxiradicales peligrosos, en particular súper óxido y peróxido de hidrógeno, y es estable y eficaz dentro de una composición oral que es relativamente fácil de producir.

[0022] En ciertas realizaciones, la presente invención es útil para prevenir el desarrollo de desórdenes o para prevenir la muerte celular y el envejecimiento del tejido bucal. Tal como se utiliza en la presente, el término "prevención" pertenece a un tratamiento profiláctico de una cavidad bucal de un sujeto mamífero, poniendo en contacto una composición oral que contiene un ingrediente anti oxidante con tejido bucal que presenta una propensión al envejecimiento, a la muerte o de ser inflamado, presentar desórdenes, o ser dañado.

[0023] En ciertas realizaciones, se provee un método para tratar desórdenes y trastornos de la cavidad bucal y condiciones asociadas con la inflamación, infección y niveles elevados de una o mas especies de oxígeno reactivo. El "tratamiento" involucra la aplicación de una composición oral que comprende el anti oxidante flavonoide con aro B libre luego del desarrollo o de la manifestación física de una respuesta inflamatoria y la generación de especies de radical libre, debido a un desorden o a una condición. Al tratar el tejido inflamado, la inflamación, desorden o condición se aminora o se previene que se deteriore a un peor estado por la destrucción de los radicales libres sobre el tejido bucal. Por ejemplo, la aplicación de anti oxidante flavonoide con aro B libre luego del desarrollo de la cascada inflamatoria comprende un "tratamiento" del desorden o de los síntomas de inflamación/infecciosos.

[0024] En ciertas realizaciones, el método del tratamiento comprende administrar una cantidad beneficiosa terapéuticamente de la composición oral que comprende un anti oxidante que comprende flavonoide con aro libre B a intervalos repetidos a lo largo de un período de tiempo, desde una semana hasta toda la vida. Por ejemplo, un método típico para tratar los desórdenes, condiciones, y trastornos de la cavidad bucal, como así también un tratamiento preventivo global para desacelerar el proceso de envejecimiento, comprende la administración de una cantidad beneficiosas terapéuticamente de una composición oral que comprende un flavonoide con anillo B libre, el cual se administra diariamente.

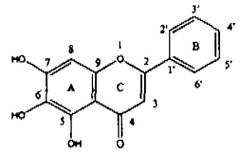
[0025] En diversas realizaciones, se pueden alcanzar aplicaciones o contactos mediante el lavado, recubrimiento, cepillado, o colocando en capas utilizando materiales de vestido apropiados. En diversas realizaciones, la aplicación de la composición comprende la utilización de un dispositivo de aplicación que ayuda a mantener el tiempo de contacto del ingrediente activo anti oxidante que comprende el anti oxidante flavonoide con anillo B libre al tejido objetivo durante un tiempo suficiente para permitir la inhibición farmacológica o la reducción de especies de oxígeno reactivo dentro y cerca del tejido bucal.

[0026] En diversas realizaciones de la presente invención, la composición oral comprende un ingrediente activo anti oxidante que reduce una o mas especies radicales libres o de oxígeno reactivo. En realizaciones preferidas de la presente invención, la composición oral comprende un anti oxidante que es un flavonoide con anillo B libre.

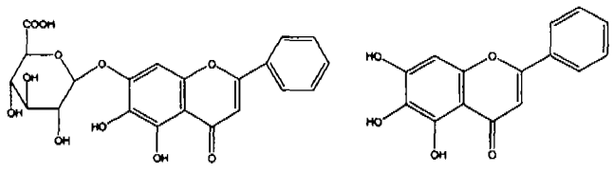
[0027] La presente invención provee composiciones de cuidado bucal y métodos para la administración o aplicación a, o la utilización con, una persona u otro sujeto animal. Tal como se refiere en la presente, una "composición de cuidado bucal" es cualquier composición que es adecuada para la administración o aplicación a la cavidad bucal de una persona o de un sujeto animal para acrecentar la salud, higiene o apariencia del sujeto, preferentemente proveyendo tales beneficios como: la prevención o tratamiento de una condición o desorden de los dientes, encías, mucosa u otros tejidos duros o blandos de la cavidad bucal; la prevención o tratamiento de un desorden o condición sistémica; la provisión de beneficios sensoriales, decorativos o cosméticos; y combinaciones de los mismos. En diversas realizaciones preferidas, una composición de cuidado bucal no se traga intencionalmente, pero en cambio se retiene en la cavidad bucal durante un tiempo suficiente para efectuar la utilidad intencionada. Preferentemente, los materiales específicos y las composiciones a ser utilizadas en esta invención son, de acuerdo a esto, farmacéuticamente o cosméticamente aceptables. Tal como se utiliza en la presente, tal componente "farmacéuticamente aceptable" o "cosméticamente aceptable" es uno tal que es adecuado para ser utilizado con personas y/o animales para proveer el beneficio terapéutico, profiláctico, sensorial, decorativo, o cosmético deseado sin mayores efectos secundarios adversos (tales como toxicidad, irritación, y respuesta alérgica) acorde con una relación de riesgo/beneficio razonable.

[0028] En realizaciones preferidas, el ingrediente anti oxidante de las composiciones orales de la presente invención comprende al menos un flavonoide con anillo B libre. Los flavonoides son un grupo de compuestos que presentan la misma estructura general y se encuentran en las plantas superiores. El término flavonoides incluye tales clases de compuestos como flacones, flavanes, flavonoles, dihidroflanooles, flavonones, y derivados de los mismos.

[0029] En diversas realizaciones de la presente invención, el ingrediente activo anti oxidante comprende un flavonoide con anillo B libre, el cual se refiere a un compuesto flavonoide que carece de grupos substituyentes en el anillo aromático "B", tal como se muestra en la siguiente estructura.



[0030] Los flavonoides con anillo B libre constituyen un grupo de flavonoides que generalmente contienen un enlace 2,3 doble y/o un grupo 4-oxo, pero no presentan grupos sustitutos sobre el anillo aromático B. Los flavonoides con anillo B libre son relativamente raros y se pueden aislar de una diversidad de diferentes partes de plantas, incluyendo, pero no limitándose a, tallos, cortezas, troncos, corteza de troncos, ramitas, tubérculos, raíces, corteza de raíces, brotes jóvenes, tejidos, semillas, rizomas, flores, y otros órganos reproductivos, hojas y otras partes aéreas. En diversas realizaciones, los flavonoides con anillo B libre se aíslan de plantas de la familia *Lamiaceae*. En diversas realizaciones, los flavonoides con anillo B libre se aíslan de plantas de la sub familia *Scutellarioideae*. En diversas realizaciones, los flavonoides con anillo B libre se aíslan de plantas del género *Scutellaria*. En ciertas realizaciones, los flavonoides con anillo B libre utilizados como anti oxidantes en composiciones de cuidado bucal de la presente invención se aíslan de plantas de la especie *Scutellaria baicalensis*. La planta medicinal china *Scutellaria baicalensis* contiene cantidades significativas de flavonoides con anillo B libre, incluyendo baicaleina, baicalina, wogonina, y baicalenosida. El término "flavonoides con anillo B libre" tal como se utiliza en la presente, también abarca equivalentes sintéticos o semi sintéticos de tales extractos



naturales o componentes activos de los mismos. Las composiciones que comprenden flavonoides con anillo B libre han demostrado anteriormente que inhiben la actividad general de la enzima ciclooxigenasa COX-2, sin embargo, no han sido anteriormente reconocidos por sus propiedades anti oxidantes para la utilización en composiciones de cuidado bucal. En realizaciones preferidas, el ingrediente activo anti oxidante comprende cualquiera uno de dos flavonoides particularmente eficaces y útiles aislados de *S. baicalensis*:

Baicalina Baicaleina

La Baicalina (también conocida por su nombre chino "Huangqingam") es 5,6-Dihidroxiflavona-7-O-glucosida, y la Baicaleina (también conocida por su nombre chino "Huangqinsu") es 5,6,7-Trihidroxiflavona. En diversas realizaciones, el ingrediente activo anti oxidante de las composiciones orales de la presente invención puede comprender baicalina, baicaleina, o mezclas de las mismas.

[0031] Los ingredientes activos anti oxidantes, tales como los flavonoides con anillo B libre de la presente invención, son capaces de reducir o neutralizar los compuestos de radicales libres, incluyendo las especies de oxígeno reactivo (ROS) tales como aniones súper óxidos, peróxido de hidrógeno, y aniones hidroxilo. En ciertas realizaciones, la eficacia predicha de un ingrediente activo anti oxidante en una composición oral *in vivo* se puede medir mediante la habilidad de la composición de reducir en forma significativa la oxidación de peroxidasas de lípidos *in vitro*. El nivel de peróxidos de lípidos (LPO) es un índice del daño de la membrana celular causado por la acción de radicales libres. Por ejemplo, las membranas de los organelos dentro de las células (mitocondria, lisosomas, y peroxisomas) pueden estar dañadas. Las proteínas de membranas, los lípidos de membranas y el colesterol pueden estar dañados debido a una insuficiencia de anti oxidantes para lidiar con el nivel de estrés oxidativo/radicales libres. La elevación de los LPO sirve como una indicación de alta actividad de radicales libres y una advertencia temprana de los potenciales efectos de largo plazo del estés oxidativo. Tal como se describió anteriormente, el resultado del estés oxidativo de largo plazo es un desorden crónico degenerativo. Por lo tanto, una reducción significativa de LPO comparado con un control es indicativa de actividad anti oxidante. Tal medición se puede llevar a cabo mediante un ensayo disponible comercialmente, tal como, por ejemplo, LPO-CC Kamiya Biomedical Kit. En particular, es importante que la composición oral anti oxidante se formule en una formulación estable que demuestre la eficacia anti oxidante del ingrediente activo en la composición oral, no obstante la eficacia del compuesto por si solo.

[0032] Adicionalmente, la concentración de ingredientes antioxidantes en la composición de cuidado bucal depende de la concentración relativa de los compuestos activos en un extracto o la pureza de tal ingredientes, y puede variar tal como se reconoce por una persona con experiencia en la técnica. Adicionalmente, la concentración de los ingredientes activos es típicamente dependiente de la forma de la composición oral. Por ejemplo, los enjuagues bucales típicamente presentan una concentración relativamente baja de un ingrediente activo, en donde dentífricos, geles, o polvos dentales presentan una concentración más alta para alcanzar la misma dosificación suministrada en base a la facilidad de la dispersión. De la misma manera, las composiciones de repostería típicamente presentan una amplia gama de concentraciones de ingredientes activos para permitir suficiente dispersión a medida que se disuelven o se mastican.

[0033] En diversas realizaciones de la presente invención, el ingrediente activo anti oxidante se encuentra presente en la composición oral en una concentración de desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10%. En otras realizaciones, el ingrediente activo anti oxidante se encuentra presente desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 %. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo anti oxidante se encuentra presente desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 %. En otras realizaciones, el ingrediente activo anti oxidante se encuentra presente desde

aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 %. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo anti oxidante se selecciona de entre el grupo de flavonoides de anillo B libre (flavonas) seleccionados del grupo que consiste de: baicalina, baicaleina, o mezclas de los mismos. En una realización en donde el anti oxidante comprende baicalina, se encuentra preferentemente presente en una concentración de más de aproximadamente 0,2 %. En otras realizaciones, en donde el ingrediente activo anti oxidante comprende baicalina, la baicalina se encuentra presente en más de aproximadamente 0,1 %. Ciertas realizaciones de la presente invención comprenden mezclas de baicalina y baicaleina como el ingrediente activo, en donde los compuestos flavonoides de anillo B libre se encuentra presentes en más de 1 %.

[0034] En una realización, los flavonoides de anillo B libre son aislados de *Scutellria baicalensis* mediante la extracción de la raíz seca utilizando un solvente apropiado. Los solventes preferidos incluyen metanol, etanol, cloruro de metileno, hexano, ciclohexano, pentano, éter de petróleo, cloroformo, ácido hidroclórico, dicloruro de etileno, metanol: THF, y hidrofluoroalcanos, tales como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o HFA-13A. En general, una parte del tejido de la planta (en base seca) se extrae con desde aproximadamente 5 a aproximadamente 50 partes, preferentemente desde aproximadamente 15 partes a aproximadamente 30 partes de solvente utilizando un aparato de extracción en donde el solvente se pone en contacto con la corteza para obtener una pasta concentrada, la cual es entonces sometida a uno o mas pasos adicionales de extracción con diferentes solventes para concentrar mas aun la pasta obtenida originalmente durante un período de tiempo extendido, preferentemente de desde aproximadamente 6 horas a aproximadamente 1 a 2 días, mas preferentemente durante aproximadamente 1 día. En realizaciones preferidas, los ingredientes naturales de extracto natural utilizados en composiciones de cuidado bucal son reproducibles, estables, y presentan seguridad microbiológica. En una realización de la presente invención, el extracto se aísla mediante la extracción de fluido supercrítico (supercritical fluid extraction) (SFE) utilizando dióxido de carbono (CO_2) o mediante la destilación al vapor, tal como se reconoce por una persona con experiencia en la técnica. Se debe tener en cuenta que otras fuentes botánicas de flavonoides de anillo B libre, y en particular los compuestos preferidos de baicalina o de baicaleina, también son adecuados para ser utilizados con la presente invención.

[0035] Un vehículo o portador adecuado incluye uno o mas rellenos, diluyentes, excipientes, o sustancias encapsulantes, compatibles, sólidos o líquidos, los cuales son adecuados para la administración tópica a superficies de tejidos bucales. Se prefiere que el portador oralmente aceptable no causa irritación, hinchazón o dolor y típicamente no produce una reacción alérgica o no deseada tal como un desorden gástrico, nausea o mareo. La selección de componentes específicos del portador depende de la forma deseada del producto, incluyendo dentífricos, pastas dentífricas, polvos para los dientes, pasta de profilaxis, enjuagues bucales, pastillas, gomas, geles, pinturas, productos animales, y similares.

[0036] En diversas realizaciones, tales como para pastas dentífricas, cremas y geles, la composición oral contiene un espesante natural o sintético o un agente gelificante, el cual, además de espesantes de sílice, incluye gomas y coloides naturales y sintéticos. Tales espesantes adecuados incluyen polímeros que ocurren naturalmente tales como carragahenos, goma de xantan, espesantes sintéticos tales como poliglicoles de diversos pesos moleculares vendidos bajo el nombre comercial Polyox y polímeros de celulosa tales como hidroxietil celulosa e hidroxipropil celulosa. Otros espesantes inorgánicos incluyen arcillas naturales o sintéticas tales como arcillas hectoritas, litio magnesio silicato (saponita) y magnesio aluminio silicato (Veegum). Otros espesantes adecuados son hectorita sintética, una arcilla compleja sintética de magnesio coloidal álcali metal silicato disponible por ejemplo como Saponita (por ejemplo, CP, SP 2002, o D) comercializado por Laporte Industries Limited. El análisis de la Saponita D muestra, aproximadamente, 58,00 % SiO_2, 25,40 % MgO, 3,05 % Na_2O, 0,98 % Li_2O y algo de agua y rastros de metales, y presenta una gravedad especifica cierta de 2,53 y una densidad de bulto aparente (g/mL a 8 % de humedad) de 1,0. En ciertas realizaciones, el agente de espesado

se encuentra presente en la composición dentífrica en cantidades de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10%, preferentemente aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,0 %.

[0037] Otros espesantes adecuados incluyen musgo Irlandés, goma tragacanto, almidón, polivinilpirrolidona, hidroxietil propil celulosa, hidroxibutil metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa (por ejemplo, disponible como NATROSOLI), sodio carboximetil celulosa, y sílice coloidal tal como SYLOID molido fino (por ejemplo, 244).

[0038] Diversas realizaciones de la presente invención también comprenden un agente activo de superficie, el cual puede funcionar como un surfactante, emulsificador, y/o modulador de espuma. Los agentes activos de superficie generalmente alcanzan un incremento en la acción profiláctica, mediante la dispersión meticulosa de los ingredientes activos en toda la cavidad bucal. Los agentes emulsificantes adecuados son aquellos que son razonablemente estables y espuman por toda una amplia gama de pH, incluyendo detergentes aniónicos que no son jabón, no iónicos, zwitteriónicos, y anfóteros orgánicos sintéticos. Más aun, los ingredientes activos de superficie preferentemente hacen que las composiciones instantáneas sean más aceptables cosméticamente. El material activo de superficie orgánico es preferentemente aniónico, no iónico o amfolítico por naturaleza, y preferentemente un material detersivo que imparte propiedades detersivas y espumantes a la composición. En ciertas realizaciones, uno o mas surfactantes se encuentran presentes en la composición oral de la presente invención en el rango de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 5 %, preferentemente desde aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2,5%.

[0039] Los surfactantes no iónicos útiles en las composiciones de la presente invención incluyen compuestos producidos por la condensación de óxidos alquilemos (especialmente óxido de etileno) con un compuesto orgánico hidrofóbico, el cual puede ser alifático o alquilaromático por naturaleza. Un grupo de surfactantes se conoce como "etoxameros" – son productos de condensación de óxido de etileno con ácidos grasos, alcoholes grasos, amidas grasas, alcoholes polihídricos, (por ejemplo, sorbitan monoestearato) y similares. "Polisorbatos" es el nombre dado a una clase de surfactantes no iónicos preparados mediante la etoxilación de los hidroxilos libres de sorbitan - ésteres de ácidos grasos. Se encuentran disponibles comercialmente, por ejemplo como los surfactantes TWEEN® de ICI. Ejemplos no limitantes incluyen Polysorbate 20 (polioxietileno 20 sorbitan monolaurato, TWEEN® 20) y Polysorbate 80 (polioxietileno 20 sorbitan mono oleato, TWEEN® 80). Los polisorbatos preferidos incluyen aquellos con aproximadamente 20 a 60 moles de óxido de etileno por mol de éster de sorbitan.

[0040] Otros surfactantes no iónicos adecuados incluyen copolímeros en bloque de poli (oxietileno) – poli (oxipropileno), especialmente polímeros tri bloque de este tipo con dos bloques de poli (oxietileno) y un bloque de poli (oxipropileno). Tales copolímeros se conocen comercialmente por la marca no registrada de poloxámeros, el nombre siendo utilizado en conjunto con un sufijo numérico para designar la identificación individual de cada polímero. Los poloxámeros pueden presentar diversos contenidos de óxido de etileno y de óxido de propileno, llevando a una amplia gama de estructuras químicas y pesos moleculares. Un poloxámero preferido es el Poloxamero 407. Se encuentra ampliamente disponible, por ejemplo bajo la marca registrada PLURONIC® F127 de BASF Corporation.

[0041] Otros ejemplos no limitantes de surfactantes no iónicos adecuados incluyen productos derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto de reacción del óxido de propileno y diamina de etileno, óxidos de aminas terciarias de cadenas largas, óxidos de fosfina terciarias de cadenas largas, sulfóxidos dialquil de cadenas largas y similares.

[0042] Otros surfactantes útiles en diversas realizaciones de la presente invención incluyen surfactantes sintéticos zwitteriónicos. Ciertos de los mismos se pueden describir ampliamente como derivativos de compuestos de amoniaco cuaternario alifático, fosfonio, y sulfonio, en los cuales los radicales alifáticos pueden ser de cadena recta o ramificada, y

en donde uno de los sustituyentes alifáticos contiene 8 a 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo solubilizador de agua aniónico., por ejemplo, carboxilo, sulfonato, fosfato o fosfonato. Un ejemplo de un surfactante zwitteriónico adecuado es 4-(N,N-di (2-hidroxietil)-N-octadecilamonio)-butano-1-carboxilato.

[0043] Otros surfactantes zwitteriónicos adecuados incluyen surfactantes de betaina, tales como aquellos que se revelan en la Patente de los Estados Unidos N° 5,180,577, los contenidos de la cual se incorporan a la misma por referencia. Betainas de alquildimetil típicas incluyen decil betaína 2-(-N decil-N,N-dimetilamonio) acetato, cocobetaína, miristilo betaina, palmitilo betainas, laurel betaina, cetil betaina, estearilo betaina, y similares. Las amidobetainas se ejemplifican mediante la cocoamidoetil betaina, cocoamidopropil betaina, lauramidopropil betaina y similares. Los surfactantes de betaina particularmente útiles incluyen cocoamidopropil betaina lauramido propil betaina.

[0044] Ejemplos adecuados de surfactantes aniónicos son sales solubles en agua de monosulfatos de monoglicéridos de ácidos grasos superiores, tal como la sal de sodio del monoglicérido monosulfatado de ácidos grasos de aceite de coco hidrogenado, sulfatos de alquilos superiores tal como sulfato de sodio laurel (SLS), sulfonatos de alquil arilp, tal como sulfonato de sodio dodecil benceno, sulfoacetatos de alquilos superiores, ésteres de ácidos grasos superiores de 1,2-dihidroxi sulfonato de propano, y los sustancialmente saturadas amidas acil alifáticas superiores de los compuestos de ácido carboxílico amino alifático inferiores, tal como aquellos que presentan 12 a 16 carbonos en los radicales acilo, alquilo o ácidos grasos, y similares. Ejemplos de las amidas mencionadas en último término son N-lauroil sarcosina, y las sales de sodio, potasio y etnolamina de N-lauroil, N-miristoil, o N-palmitol sarcosina las cuales se encuentran preferentemente libres de jabón o material ácido graso superior similar.

[0045] En diversas realizaciones de la presente invención, en donde el portador de la composición de cuidado bucal es un sólido o una pasta, la composición oral preferentemente comprende un material abrasivo mentalmente aceptable, el cual puede servir para tanto pulir el esmalte dental o proveer un efecto blanqueador.

[0046] En la preparación de una composición dentífrica, los abrasivos, los cuales se pueden utilizar en la práctica de la presente invención, incluyen abrasivos de sílica tal como sílicas precipitadas que presentan un tamaño promedio de partícula de hasta aproximadamente 20 micrones, tal como Zeodent 115, comercializado por J. M. Huber. Un abrasivo útil se comercializa bajo la designación comercial Zeodent 105 por J. M. Huber Co., el cual presenta una baja abrasividad al esmalte dental, y es una sílica precipitada que presenta un diámetro de aproximadamente 7 a aproximadamente 10 micrones, presenta un área de superficie BET de 390 m^2/g de sílica, y una absorción de aceite de menos que 70 $cm^3/100$ g de sílica. Otros abrasivos dentífricos útiles incluyen metafosfato de sodio, metafosfato de potasio, fosfato de tri calcio, fosfato de di calcio dehidratado, fosfato de di calcio anhidro, silicato de aluminio, alúmina calcinada, bentonita u otros materiales silíceos, o combinaciones de los mismos.

[0047] En otras realizaciones de la presente invención, materiales abrasivos útiles para preparar composiciones dentífricas incluyen sílica geles y sílica amorfa precipitada que presenta un valor de absorción de aceite de menos que 100 $cm^3/100$ g de sílica y preferentemente en el rango de desde aproximadamente 45 $cm^3/100$ g a menos de aproximadamente 70 $cm^3/100$ g de sílica. Los valores de absorción de aceite se miden utilizando el método ASTA Rub-Out Method D281. Estas sílicas son partículas coloidales que presentan un tamaño promedio de partícula que va desde aproximadamente 3 micrones hasta aproximadamente 12 micrones, y mas preferentemente entre aproximadamente 5 a aproximadamente 10 micrones y un rango de pH de 4 a 10, preferentemente 6 a 9 cuando se mide como una lechada de 5%. Un abrasivo útil se comercializa bajo la designación comercial Zeodent 105 por J. M. Huber Co., el cual presenta una baja abrasividad al esmalte dental, y es una sílica precipitada que presenta un diámetro de aproximadamente 7 a aproximadamente 10 micrones, presenta un área de superficie BET de 390 m^2/g de sílica, y una absorción de aceite de menos que 70 $cm^3/100$ g

de sílica. Otros abrasivos adecuados útiles con diversas realizaciones de la presente invención son abrasivos de sílica de baja absorción de aceite tal como los comercializados bajo la denominación comercial Sylodent XWA o Sylodent 783 por Davison Chemical Division de W. R. Grace & Co., Baltimore, Md. 21203. El Sylodent XWA 650, un hidrogel de sílica compuesto de partículas de silica coloidal que presenta un contenido de agua de 29 % promediando desde aproximadamente 7 a aproximadamente 10 micrones de diámetro, y una absorción de aceite de menos de 70 $cm^3/100$ g de sílica es un ejemplo preferido de abrasivo de sílica de baja absorción de aceite útil en la práctica de la presente invención. El abrasivo se encuentra presente en la composición dentífrica de la presente invención en una concentración de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 % y preferentemente aproximadamente 15 a aproximadamente 30 %.

[0048] Otros materiales pulidores adecuados incluyen las resinas termofijables particuladas, tales como formaldehídos de melamina, fenólicos y de urea, y poliepóxidos y poliésteres entrecruzados . Los materiales pulidores preferidos incluyen sílica cristalina que presenta tamaños de partículas de hasta 5 micrones, un tamaño medio de partícula de hasta aproximadamente 1,1 micrones, y una superficie de área de hasta aproximadamente 50.000 cm^2/g de sílica gel o sílica coloidal, y silicato de alumino y metal alcalino amorfo.

[0049] Los abrasivos particularmente preferidos de acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención comprenden fosfato de dicalcio deshidratado, fosfato de calcio qanihidro, carbonato de calcio precipitado os sus combinaciones.

[0050] En realizaciones en donde el dentífrico es un gel claro o transparente, un agente de pulido de sílica coloidal, tal como aquellos que se venden bajo la marca registrada SYLOID como Syloid 72 y Syloid 74 o bajo la marca registrada SANTOCEL como complejos de aluminio-silicato metal alcalino Santocel 100 son particularmente útiles, dado que presentan índices de refracción cercanos a los índices de refracción del agente gelificante - sistemas líquidos (incluyendo agua y /o humectante) comúnmente utilizados en dentífricos.

[0051] En ciertas realizaciones, los abrasivos también pueden incluir partículas abrasivas que imparten blancura, las cuales incluyen, por ejemplo, un óxido de metal. El .oxido de metal puede comprender cualquier óxido de metal que provee un color blanco, tal como, por ejemplo, óxido de titanio, óxido de aluminio, óxido de estaño, óxido de calcio, óxido de magnesio, óxido de bario, o una combinación de los mismos. Ciertos abrasivos que imparten blancura son también partículas perladas, las cuales comprenden un único mineral o especie química, tal como, por ejemplo un silicato tal como mica, u oxicllorurо de bismuto. Por "mica" se entiende cualquier uno de un grupo de minerales de silicato de aluminio hidroso con morfología platy y hendidura (cleavage) basal perfecto (micáceos). La mica puede ser, por ejemplo, lámina de mica, descartes de mica u escamas de mica, tal como se ejemplifica por micas de tipo moscovita, biotita o flogopita. En algunas realizaciones, las partículas perladas pueden comprender un complejo que comprende más de un mineral o especie química, tal como, por ejemplo, mica recubierta con un óxido de metal tal como óxido de titanio.

[0052] En realizaciones en donde el dentífrico se encuentra en una forma sólida o en pasta, el material abrasivo generalmente se encuentra presente en aproximadamente 10 % a aproximadamente 99 % de la composición oral. En ciertas realizaciones, el material de pulido se encuentra presente en cantidades que van desde aproximadamente 10 % a aproximadamente 75 % en la pasta dental y desde aproximadamente 70 % a aproximadamente 99 % en el polvo dentífrico.

[0053] En diversas realizaciones de la presente invención, el agua también se encuentra presente en la composición oral, tal como se refiere anteriormente. El agua empleada en la preparación de pastas dentífricas, geles, y enjuagues bucales comercialmente adecuados debe ser preferiblemente deionizada, tratada con rayos ultravioletas y encontrase libre de impurezas orgánicas. El agua generalmente comprende desde aproximadamente 10 % a 50 %, preferentemente desde

aproximadamente 20 % a 40 % de la composición de la pasta dental de la misma. El agua es agua libre que se agrega, mas aquella que se introduce con otros materiales, por ejemplo, tal como la que se agrega con el sorbitol.

[0054] En diversas realizaciones, la composición de cuidado bucal de la presente invención contiene un agente saborizante. Los agentes saborizantes que se utilizan en la práctica de la presente invención incluyen aceites esenciales como así también diversos aldehídos, saborizantes, ésteres, alcoholes, y materiales similares. Se puede utilizar cualquier material saborizante o edulcorante adecuado. Ejemplos de constituyentes saborizantes adecuados son aceites saborizantes, por ejemplo, aceite de menta verde, menta, esencia de gaulteria (wintergreen), sasafrás, clavo de olor, salvia, eucalipto, mejorana, canela, limón, lima, naranja, pomelo, y metil salicilato. También son útiles tales químicos como mentol, carvona, y anetola. Agentes edulcorantes adecuados incluyen sacarosa, lactosa, maltosa, sorbitol, xilitol, ciclamato de sodio, perilartina, AMP (aspartil, fenil alanina, metil éster), sacarina, y similares. Los agentes saborizantes y edulcorantes se pueden incorpora cada uno o en conjunto en la composición oral en una concentración de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5% y preferentemente aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2%.

[0055] La composición de la invención se puede incorporar en artículos masticables o juguetes que se forman en una diversidad de diseños y tamaños., tal como se es conocido por personas con experiencia en la técnica, y preferentemente proveen algún nivel de interacción física con la superficie de la encía y el diente, promoviendo la estimulación gingival y/o la liberación de partículas sub gingivales. Ejemplos de tales juguetes pueden ser huesos, pelotas y sogas. Además, se prefiere que los juguetes masticables sean capaces de portar ingredientes activos, tanto a través de un depósito interno, mediante impregnación en el material, o recubriendo sobre una superficie del juguete, por ejemplo. Los artículos masticables de la presente invención se forman preferentemente de un material comestible no tóxico, incluyendo a modo de ejemplo, cuero crudo o polímeros tal como poliéster o polisopreno.

[0056] Productos comestibles y suplementos para animales son bien conocidos en la técnica y son preferentemente realizados con cualquier masa adecuada. La masa de suplementos de comida generalmente comprende al menos una harina, harina de maíz (meal), grasa, agua, y opcionalmente partículas proteináceas particuladas (para texturización) y sabor. Por ejemplo, cuando el producto deseado es un biscocho, se puede utilizar una masa convencional, que opcionalmente contenga partículas discretas de carne y/o sub productos de carne o material farináceo. Ejemplos de masa adecuada para la producción de biscochos para animales duros o blandos (incluyendo humectante para el control de agua) se tratan en las Patentes de los Estados Unidos N°s 5,405,836 a Richar y otros; 5,000,943 a Scaglione y otros; 4,454,163 y 4,454,164 ambas a Gellman y otros. Tales composiciones son generalmente horneadas. El componente activo se puede agregar con el sabor, incluido en un depósito interior con un centro blando, o se puede recubrir sobre la superficie de un suplemento de comida horneado mediante un baño (dipping) o pulverizado. Cualquier otro medio adecuado conocido por personas con experiencia en la técnica para suministrar ingredientes activos a animales también se contemplan en la presente invención.

[0057] Las composiciones utilizadas de acuerdo ala presente invención opcionalmente comprenden materiales activos aparte del ingrediente activo anti oxidante flavonoide de anillo B libre. Tales ingredientes activos de cuidado bucal adicionales son operables para la prevención o tratamiento de una condición o desorden de tejidos duros o blandos de la cavidad bucal, para la prevención o tratamiento de una condición o desorden fisiológico, o para proveer un beneficio cosmético. En tales realizaciones, el uno o más ingredientes activos adicionales no inhiben la eficacia del ingrediente activo anti oxidante descrito anteriormente.

[0058] En diversas realizaciones, el activo es un "activo sistémico" que es operable para tratar o prevenir un desorden que, en todo o en parte, no es un desorden de la cavidad bucal. En diversas realizaciones, el activo es un "activo de

cuidado bucal" operable para tratar o prevenir un desorden o proveer un beneficio cosmético dentro de la cavidad bucal (por ejemplo, a los dientes, gingiva u otros tejidos duros o blandos de la cavidad bucal). Activos de cuidado bucal opcionales entre aquellos que son útiles en la presente incluyen agentes anti sarro, agentes anti bacteriales, agentes anti inflamatorios, agentes anti caries, agentes blanqueadores, agentes insensibilizantes, vitaminas, enzimas compatibles, compuestos de clorofila, activos periodontales, agentes refrescantes del aliento bucal, agentes para el control del mal olor, estimulantes salivales y combinaciones de los mismos, los cuales son bien conocidos por aquellas personas con experiencia en la técnica. Se comprende que si bien los atributos generales de cada una de las categorías de activos anteriores pueden diferir, pueden existir algunos atributos comunes y cualquier material dado puede servir propósitos múltiples dentro de dos o más de tales categorías de activos.

[0059] Las composiciones de la presente invención se pueden utilizar también para el tratamiento o la prevención de desórdenes sistémicos, tales como la mejora de la salud sistémica global caracterizada por una reducción en el riesgo del desarrollo de desórdenes sistémicos, tales como la enfermedad cardiovascular, derrame cerebral, diabetes, infección respiratoria aguda, infantes prematuros o de muy bajo peso al nacimiento (incluyendo la disfunción post-parto asociada en la función neurológica / de desarrollo), y el incremento en el riesgo de mortalidad asociado. Tales métodos e ingredientes activos adicionales útiles para tratar tales condiciones incluyen aquellos que se revelan en la Publicación de la Patente de los Estados Unidos Número 2003/0206874, a Doyle y otros, publicados el 6 de noviembre de 2003. Los activos entre aquellos útiles en la presente también se revelan en la Patente de los Estados Unidos Número 6,290,933, a Durga y otros, emitida el 18 de septiembre de 2001 y en la Patente de los Estados Unidos Número 6,685,921, a Lawlor, emitida el 3 de febrero de 2004. Los activos útiles en la presente se encuentran presentes opcionalmente en las composiciones de la presente invención en cantidades seguras y efectivas.

[0060] La composición oral de la presente invención puede contener un agente anti caries, tal como una fuente de ion fluoruro o un componente que provee fluorina. En diversas realizaciones, el agente anti caries en base a fluoruro se encuentra presente en una cantidad suficiente para proveer aproximadamente 25 ppm a 5.000 ppm de iones fluoruro. Los agente anti caries útiles incluyen sales inorgánicas de fluoruro, tal como sales de metal álcali solubles. Por ejemplo, fuentes de fluoruro preferidas útiles en la composición oral son fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de de amonio, monofluorofosfato de sodio (MFP), y fluoruros de aminas, incluyendo olaflur (N'-octadeciltrimetilendiamina-N,N,N'-tris(2-etanol)-dihidrofluoruro). Los compuestos en base a estaño, incluyendo fluoruro estanoso y cloruro estanoso también son útiles en la presente. En ciertas realizaciones, fluoruro de sodio o MFP se prefieren como un ingrediente anti caries.

[0061] En diversas realizaciones, la composición oral de la presente invención comprende agentes anti sarro para prevenir y/o minimizar la formación de cálculos. Uno o más de tales agentes se puede encontrar presente.

[0062] Los agentes anti cálculo adecuados incluyen sin limitaciones: fosfatos y polifosfatos. Las sales de fosfatos y polifosfatos generalmente se utilizan en la forma de su especie catiónica soluble en agua, total o parcialmente neutralizada (por ejemplo, sales de potasio, sodio o amonio, y cualquier mezcla de las mismas). Por lo tanto, las sales inorgánicas de fosfato y de polifosfato útiles ilustrativamente incluyen cationes monovalentes con fosfatos monobásicos, dibásicos y tribásicos; tripolifosfato y tetrapolifosfato; mono-, di-, y tetra-pirofosfatos; y ciclofosfatos (también generalmente conocidos en la técnica como "metafosfatos"). Cationes monovalentes útiles de tales sales de fosfatos incluyen hidrógeno, metales monovalentes incluyendo metales alcalinos, y amoníaco, por ejemplo.

[0063] Ejemplos de agentes anti sarro útiles incluyen $Na_5P_3O_{10}$ (tripolifosfato de sodio o STPP), sales de pirofosfatos de metales tetraalcalinos tales como $Na_4P_2O_7$ (pirofosfato de tetrasodio o TSPP), $K_4P_2O_7$ (pirofosfato de tetrapotasio),

$Na_2K_2P_2O_7$ (pirofosfato de dipotasio disodio), $Na_2H_2P_2O_7$ (pirofosfato de dihidrógeno disodio) y $K_2H_2P_2O_7$ (pirofosfato de dihidrógeno dipotasio). Los ciclofosfatos, que generalmente se refieren como "metafosfatos", son compuestos de aniones de fosfato cíclicos. Aquellos útiles como agentes de control de sarro incluyen sodio, hexametafosfato y trimetafosfato de sodio, por ejemplo. En una realización, el sistema activo anti cálculo comprende tripolifosfato de sodio (STPP) y/o pirofosfato de tetrasodio (TSPP)

[0064] Otros agentes anti sarro útiles incluyen ácido poliaminopropanosulfónico (AMPS), citrato de cinc trihidrato, polipéptidos tales como ácido poliaspártico y poliglutámico, sulfonatos de poliolefinas, fosfatos de poliolefinas, difosfonatos tales como azacicloalcano-2,2-difosfonatos (por ejemplo, ácido azacicloheptano-2,2- difosfónico), ácido N-metil azaciclopentano-2,3- difosfónico, ácido etano-1-hidroxi-1,1- difosfónico (EHDP) y etano-1-amino-1,1-difosfonato, ácido carboxílico fosfonoalcano y sales de cualquiera de estos agentes, por ejemplo sus sales de metal alcalino y amoníaco.

[0065] En diversas realizaciones, en donde los ingredientes activos anti cálculo / anti sarro se encuentran presentes en las composiciones orales, éstos están en un rango concentraciones que va desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10% en peso, mas preferentemente entre aproximadamente 1 a aproximadamente 5 % en peso.

[0066] Adicionalmente, diversas realizaciones de la presente invención incluyen un sistema anti cálculo que además comprende un polímero sintético de policarboxilato lineal aniónico. El policarboxilato lineal aniónico se sintetiza generalmente utilizando un ácido carboxílico no saturado olefínicamente o etilénicamente que contiene un enlace doble olefínico carbono a carbono activado y al menos un grupo carboxilo. El ácido contiene un enlace doble olefínico que funciona prontamente en polimerización debido a su presencia en la molécula del monómero tanto en la posición alfa-beta con respecto al grupo carboxilo o como parte de un grupo metileno terminal. Ilustrativos de tales ácidos son el ácido y el anhidro acrílico, metacrílico, etacrílico, alfa cloroaxrílico, protónico, propiónico beta acriloxilo, sórbico, alfa clorosórbico, cinámico, beta stirilacrílico, mucónico, itacónico, citracónico, mesacónico, glutacónico, aconítico, alfa fenilacrílico, 2-bencil acrílico, 2-ciclohexilacrílico, angélico, umbélico, fumárico, maléico. Otros monómeros olefínicos copolimerizables con tales monómeros carboxílicos incluyen acetato de vinilo, cloruro de vinilo, maleato dimetilo y similares. El componente de polímero de policarboxilato lineal aniónico sintético es principalmente un hidrocarbono con opcionalmente halógeno y sustituyentes que contienen O y vínculos tales como los que se encuentran presentes en, por ejemplo, grupos éster, éter y OH. Los copolímeros preferentemente contienen suficientes grupos de sales carboxílicas para ser solubles en agua. Los términos "sintético" y "lineal" no incluyen agentes espesantes o gelificantes conocidos que comprenden carboximetilcelulosa y otros derivados de la celulosa y gomas naturales, ni Carbopols que presentan una solubilidad reducida debido a entrecruzamientos.

[0067] Se prefieren copolímeros 1:4 a 4:1 de anhidro o ácido maléico con otro monómero polimerizable no saturado etilénicamente, preferentemente metil vinil éter (metoxietileno) que presenta un peso molecular (M. W.) de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 2.500.000. Estos copolímeros se encuentran disponibles comercialmente, por ejemplo como Gantrez AN-139 (M. W. 1.100.000), AN 119 (M. W. 200.000) y Solución S-97 (M. W. 1.500.000), de ISP Corporation.

[0068] En diversas realizaciones, en donde el sistema anti sarro/anti cálculo comprende un policarboxilato lineal aniónico sintético, éste se encuentra preferentemente presente desde aproximadamente 0.001 a aproximadamente 5 % en peso. En otra realización, el policarboxilato aniónico sintético se encuentra presente desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5 % en peso, mas preferentemente a aproximadamente 1 % en peso de la composición oral. En una realización, el sistema anti cálculo comprende un copolímero de anhidro maléico y metil vinil éter, tal como por ejemplo,

el producto Gantrez S-97 que se expuso anteriormente. En una realización, el sistema ingrediente actico anti sarro de la composición de cuidado bucal comprende un TSPP a aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5 en peso, STPP a aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % en peso, y un copolímero de anhidro maléico y metil vinil éter a aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5 % en peso.

[0069] Los policarboxilatos aniónicos sintéticos también se pueden utilizar en las composiciones dentífricas de la presente invención como una agente acrecentador de eficacia para ciertos ingredientes activos, incluyendo anti bacteriales, anti sarro (tal como se expuso anteriormente) u otros ingredientes activos dentro de la composición oral. Tales policarboxilatos aniónicos son generalmente empleados en la forma de sus ácidos libres o preferentemente sales de metal alcalino (por ejemplo, potasio y mas preferentemente sodio) o amoníaco, solubles en agua, parcialmente o mas preferentemente totalmente neutralizadas. Tal como se expuso anteriormente, los polímeros preferidos son de anhidro o ácido maléico con otro monómero polimerizable no saturado etilénicamente, preferentemente metil vinil éter / anhidro maléico que presenta un peso molecular (M. W.) de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 2.500.000, mas preferentemente aproximadamente 30.000 a aproximadamente 2.000.000. Ejemplos de éstos copolímeros se encuentran disponibles de ISP Corporation bajo el nombre comercial de Gantrez, por ejemplo, AN 139 (M. W. 1.100.000), AN 119 (M. W. 200.000); S-97 Grado Farmacéutico (M. W. 1.500.000), AN 169 (M. W. 2.000.000), y AN 179 (M. W. 2.400.000), en donde el copolímero preferido es S-97 Grado Farmacéutico (M. W. 1.500.000).

[0070] El policarboxilato aniónico se emplea en ciertas realizaciones en cantidades efectivas para alcanzar el acrecentamiento deseado de la eficacia de cualquier anti bacterial, anti sarro u otro agente activo dentro de la composición dentífrica. En general, el policarboxilato aniónico se encuentra presente dentro de la composición dentífrica desde aproximadamente 0.05 % a aproximadamente 5 % en peso, preferentemente desde aproximadamente 0.5 % a aproximadamente 2.5 % en peso.

[0071] Diversos activos de cuidado bucal opcionales se pueden incluir en la composición oral de la presente invención, incluyendo aquellos descritos anteriormente, tal como agentes anti bacteriales, agentes anti placa, anti adhesión (los cuales previenen la adhesión de la placa a una superficie esmaltada), anti oxidantes (tales como Vitamina E o coenzima Q10), agentes anti caries, agentes insensibilizantes (tales como citrato de potasio, tartrato de potasio, cloruro de potasio, sulfato de potasio y nitrato de potasio), agentes blanqueadores (tales como peróxido de urea, percarbonato de sodio, perborato de sodio y polivinilpirrolidona- H_2O2); enzimas compatibles; agentes anti inflamatorios (tales como agentes esferoidales incluyendo flicinolona e hidrocortisona, y agentes no esferoidales (NSAIDs)), agentes de control de sarro, activos periodontales, compuestos de clorofila, nutrientes (tales como vitaminas, minerales, y amino ácidos, lipotrópicos, aceite de pescado, coenzimas y similares) abrasivos, agentes de control de frescura de aliento / mal olor (tal como sales de cinc tal como gluconato de cinc, citrato de cinc, clorito de cinc, y α-ionona), y estimulantes salivales (tales como los ácidos cítrico, láctico, málico, sucínico, ascórbico, atípico, fumárico, y tartárico); y cualquier otro ingrediente adecuado para el cuidad oral conocido para una persona con experiencia en la técnica. Estos aditivos, cuando se encuentran presentes, se incorporan en la composición dentífrica en cantidades que no afectan sustancialmente en forma adversa las propiedades y características deseadas, generalmente desde concentraciones de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 10 %.

[0072] Diversos otros materiales se pueden incorporar en composiciones orales de esta invención incluyendo preservante, tal como benzoato de sodio, y siliconas, por ejemplo. Estos adyuvantes, cuando se encuentran presentes, se incorporan en las composiciones en cantidades que no afectan sustancialmente en forma adversa las propiedades y características deseadas.

EJEMPLO I

[0073] Una composición dentífrica que presenta los ingredientes listados en la Tabla I se prepara por el siguiente método. La baicalina se aísla de un extracto de *S. baicalensis*.

[0074] Sacarina de sodio, monofluorofosfato de sodio, TSPP, y cualquier otra sal se dispersan en agua y se mezclan en un mezclador convencional bajo agitación. Los humectantes, es decir, glicerina y sorbitol, se agregan a la mezcla de agua bajo agitación. Luego se agregan espesantes orgánicos, tales como carragahen, y cualquiera uno polímeros. La mezcla resultante se agita hasta que se forma una fase de gel homogéneo. La mezcla se transfiere entonces a un mezclador de vacío de alta velocidad, en donde se agregan los abrasivos de fosfato de dicalcio. La mezcla se mezcla entonces a alta velocidad durante 5 a 30 minutos, bajo vacío de aproximadamente 20 a 50 mm de Hg, preferentemente aproximadamente 30 mm de Hg. El aceite saborizante se pesa y se agrega baicalina al aceite saborizante. El aceite saborizante y la mezcla flavonoide se agregan a la mezcla. Por último, los surfactantes, tales como sodio sulfato de laurilo (SLS) se incorporan al mezclador. El producto resultante es un producto homogéneo, semi sólido, extrudable de gel o pasta.

TABLA I

Ingrediente	Peso Final %
Baicalina	0,6
Sorbitol	14,0
Glicerina	10,8
Monofluorofosfato de sodio	0,8
Sacarina de sodio	0,1
Pirofosfato de Tetra Sodio (TSPP)	0,3
Carragahen (Bizcarían)	0,9
Fosfato Anhidro de Dicalcio	3,9
Fosfato Dihidro de Dicalcio	45,2
Sodio Sulfato de laurilo	1,5
Sabor	1,0
Solución de Color Azul	0,05
Agua De ionizada y tratada con rayos UV	Q. S.

EJEMPLO II

[0075] Una composición dentífrica que presenta los ingredientes listados en la Tabla II se prepara por el siguiente método. La baicaleina se aísla de un extracto de *S. baicalensis*. Sacarina de sodio, monofluorofosfato de sodio, TSPP, y cualquier otra sal se dispersan en agua y se mezclan en un mezclador convencional bajo agitación. Los humectantes, es decir, glicerina y sorbitol, se agregan a la mezcla de agua bajo agitación. Luego se agregan espesantes orgánicos, tales como carragahen. La mezcla resultante se agita hasta que se forma una fase de gel homogéneo. La mezcla se transfiere entonces a un mezclador de vacío de alta velocidad, en donde se agregan los abrasivos de fosfato de dicalcio. La mezcla se mezcla entonces a alta velocidad durante 5 a 30 minutos, bajo vacío de aproximadamente 20 a 50 mm de Hg, preferentemente aproximadamente 30 mm de Hg.

[0076] El aceite saborizante se pesa y se agrega baicalina al aceite saborizante. El aceite saborizante y la mezcla flavonoide se agregan a la mezcla. Se agrega entonces sodio sulfato de laurilo (SLS) al mezclador. El producto resultante es un producto homogéneo, semi sólido, extrudable de gel o pasta.

TABLA II

Ingrediente	Peso Final %
Baicaleina	0,2

Sorbitol	14,0
Glicerina	10,8
Monofluorofosfato de sodio	0,8
Sacarina de sodio	0,1
Pirofosfato de Tetra Sodio (TSPP)	0,3
Carragahen (Vizcarina)	0,9
Fosfato Anhidro de Dicalcio	3,9
Fosfato Dihidro de Dicalcio	45,2
Sodio Sulfato de laurilo	1,5
Sabor	1,0
Solución de Color Azul	0,05
Agua De ionizada y tratada con rayos UV	Q. S.

EJEMPLO III

[0077] Una composición dentífrica que presenta los ingredientes listados en la Tabla III se prepara por el siguiente método. La baicaleina y la baicalinasa aíslan de un extracto de *S. baicalensis*. Sacarina de sodio, monofluorofosfato de sodio, TSPP, y cualquier otra sal se dispersan en agua y se mezclan en un mezclador convencional bajo agitación. Los humectantes, es decir, glicerina y sorbitol, y polímeros se agregan a la mezcla de agua bajo agitación. Luego se agregan espesantes orgánicos, tales como carragahen. La mezcla resultante se agita hasta que se forma una fase de gel homogéneo. La mezcla se transfiere entonces a un mezclador de vacío de alta velocidad, en donde se agregan los abrasivos de fosfato de dicalcio. La mezcla se mezcla entonces a alta velocidad durante 5 a 30 minutos, bajo vacío de aproximadamente 20 a 50 mm de Hg, preferentemente aproximadamente 30 mm de Hg.

[0078] El aceite saborizante se pesa y se agrega baicalina/ baicaleina al aceite saborizante. El aceite saborizante y la mezcla flavonoide se agregan. Se agrega entonces sodio sulfato de laurilo (SLS) al mezclador. El producto resultante es un producto homogéneo, semi sólido, extrudable de gel o pasta.

TABLA III	
Ingrediente	**Peso Final %**
Baicaleina	0,2
Baicalina	0,6
Sorbitol	14,0
Glicerina	10,8
Monofluorofosfato de sodio	0,8
Sacarina de sodio	0,1
Pirofosfato de Tetra Sodio (TSPP)	0,3
Carragahen (Vizcarina)	0,9
Fosfato Anhidro de Dicalcio	3,9
Fosfato Dihidro de Dicalcio	45,2
Sodio Sulfato de laurilo	1,5
Sabor	1,0
Solución de Color Azul	0,05
Agua De ionizada y tratada con rayos UV	Q. S.

[0079] Los ejemplos y otras realizaciones que se describen en la presente son ejemplares y no tienen por objeto ser limitantes en describir el alcance completo de composiciones y métodos de ésta invención. Cambios equivalentes, modificaciones y variaciones de realizaciones específicas, materiales, composiciones y métodos se pueden realizar dentro del alcance de la presente invención, con resultados sustancialmente similares.

54

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un método para reducir una o mas especies de radicales libres en una cavidad bucal de un sujeto mamífero, el método comprende poner en contacto una composición oral que comprende un ingrediente activo anti oxidante que comprende al menos un flavonoide de anillo B libre y un portador oralmente aceptable con una superficie bucal en el sujeto mamífero.

2. Un método de acuerdo a la reivindicación 1, en donde tal concentración de tal ingrediente activo anti oxidante en tal composición oral se encuentra entre aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10%.

3. Un método de acuerdo a la reivindicación 1, en donde tal concentración de tal ingrediente activo anti oxidante en tal composición oral se encuentra entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3%.

4. Un método de acuerdo a la reivindicación 1, en donde tal concentración de tal ingrediente activo anti oxidante en tal composición oral se encuentra entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1%.

5. Un método de acuerdo a la reivindicación 1, en donde tal ingrediente activo anti oxidante se selecciona entre el grupo que consiste de: baicalina, baicaleina, y mezclas de los mismos.

6. Un método de acuerdo a la reivindicación 1, en donde tal portador oralmente aceptable comprende uno o mas ingredientes activos orales seleccionados entre el grupo que consiste de: agentes anti sarro, agentes anti bacteriales, agentes anti inflamatorios, agentes anti caries, agentes blanqueadores, agentes insensibilizantes, vitaminas, enzimas compatibles, compuestos de clorofila, activos periodontales, agentes refrescantes del aliento bucal, agentes para el control del mal olor, estimulantes salivales y combinaciones de los mismos.

7. Un método de acuerdo a la reivindicación 1, en donde tal portador oralmente aceptable comprende uno o mas componentes seleccionados entre el grupo que consiste de: modificadores de viscosidad, diluyentes, agentes activos de superficie, agentes modificadores de pH, abrasivos, humectantes, agentes de sensación bucal, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes, preservantes, y combinaciones de los mismos.

8. Un método de acuerdo a la reivindicación 1, en donde los radicales libres se producen en la cavidad bucal del sujeto mamífero como resultado de una respuesta inmune a patógenos bucales.

9. Un método de acuerdo a la reivindicación 8, en donde tal respuesta inmune se encuentra asociada con una condición seleccionada entre el grupo que consiste de gingivitis y periodontitis.

10. Un método de acuerdo a la reivindicación 1, en donde tal puesta en contacto se repite durante una pluralidad de días.

11. Un método para proveer un anti oxidante a una cavidad bucal de un sujeto mamífero, el método comprende poner en contacto tejido bucal en la cavidad bucal con una composición oral que comprende un ingrediente activo anti oxidante que comprende un flavonoide de anillo B libre y un portador oralmente aceptable.

12. Un método de acuerdo a la reivindicación 11, en donde tal concentración de tal ingrediente activo anti oxidante en tal composición oral se encuentra entre aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10%.

13. Un método de acuerdo a la reivindicación 11, en donde tal concentración de tal ingrediente activo anti oxidante en tal composición oral se encuentra entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3%.

14. Un método de acuerdo a la reivindicación 11, en donde tal ingrediente activo anti oxidante se selecciona entre el grupo que consiste de: baicalina, baicaleina, y mezclas de los mismos.

15. Un método de acuerdo a la reivindicación 11, en donde tal portador oralmente aceptable comprende uno o mas ingredientes activos orales seleccionados entre el grupo que consiste de: agentes anti sarro, agentes anti bacteriales,

agentes anti inflamatorios, agentes anti caries, agentes blanqueadores, agentes insensibilizantes, vitaminas, enzimas compatibles, compuestos de clorofila, activos periodontales, agentes refrescantes del aliento bucal, agentes para el control del mal olor, estimulantes salivales y combinaciones de los mismos.

16. Un método de acuerdo a la reivindicación 11, en donde tal portador oralmente aceptable comprende uno o mas componentes seleccionados entre el grupo que consiste de: modificadores de viscosidad, diluyentes, agentes activos de superficie, agentes modificadores de pH, abrasivos, humectantes, agentes de sensación bucal, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes, preservantes, y combinaciones de los mismos.

17. Un método de acuerdo a la reivindicación 11, en donde tal puesta en contacto se repite durante una pluralidad de días.

18. Un método para preparar una composición anti oxidante oral, el método comprende mezclar un ingrediente anti oxidante que comprende al menos un flavonoide de anillo B libre con un portador de composición oral oralmente aceptable.

19. Un método de acuerdo a la reivindicación 18, en donde tal ingrediente anti oxidante comprende al menos un flavonoide de anillo B libre seleccionado entre el grupo que consiste de: baicalina, baicaleina, y mezclas de los mismos.

20. Un método de acuerdo a la reivindicación 18, en donde tal ingrediente activo anti oxidante se encuentra presente en tal composición oral en una concentración de entre aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10%.

21. Un método de acuerdo a la reivindicación 18, en donde tal portador oralmente aceptable comprende uno o mas ingredientes activos orales seleccionados entre el grupo que consiste de: agentes anti sarro, agentes anti bacteriales, agentes anti inflamatorios, agentes anti caries, agentes blanqueadores, agentes insensibilizantes, vitaminas, enzimas compatibles, compuestos de clorofila, activos periodontales, agentes refrescantes del aliento bucal, agentes para el control del mal olor, estimulantes salivales y combinaciones de los mismos.

22. Un método de acuerdo a la reivindicación 18, en donde tal portador oralmente aceptable comprende además uno o mas componentes seleccionados entre el grupo que consiste de: modificadores de viscosidad, diluyentes, agentes activos de superficie, agentes modificadores de pH, abrasivos, humectantes, agentes de sensación bucal, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes, preservantes, y combinaciones de los mismos.

23. Un método de acuerdo a la reivindicación 18, en donde la composición de cuidado bucal se encuentra en una forma de cuidado bucal seleccionados entre el grupo que consiste de un enjuague bucal, un polvo, un medicamento, un dentífrico, un dulce, y un producto animal.

RESUMEN DE LA REVELACIÓN

La presente invención se refiere a un método para proveer un anti oxidante a una cavidad bucal de un sujeto mamífero. Una composición oral que comprende un ingrediente activo anti oxidante que comprende flavonoide de anillo B libre y un portador oralmente aceptable se ponen en contacto con tejido bucal en la cavidad bucal. El ingrediente activo anti oxidante reduce una o mas especies de oxígeno reactivo, o radicales libres en la cavidad bucal. También se proveen métodos para preparar la composición oral que contiene el anti oxidante.

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

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

This public document

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

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

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

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)

En la Notaría Cuarenta de este Círculo cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
14 FEB. 2007
NOTARIO CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Norby Fernando Mora

Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA - COLOMBIA

PODER

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 enseñas, 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 de 200

Firma

Nombre

POWER OF ATTORNEY

I (We)
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, a Delaware Corporation, of 300 Park Avenue, New York, New York 10022, U. S. A.
domiciled

hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.
of Santafé de Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or explotation 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 200

Signature

Name

VICE PRESIDENT &
ASSOCIATE GENERAL COUNSEL
TRADEMARK

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
14 FEB. 2007
NOTARIO CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Norby Fernando Mora S.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

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)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

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

of 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

CERTIFICADO NOTARIAL PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) (ais) persona(s) firmante(s) del documento que precede 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.

NOTARIAL CERTIFICATE NATURAL PERSON

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)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

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

En la Notaría Cuarenta del Círculo de Bogotá se cotejó la presente fotocopia con el original que se ha tenido a la vista.
14 FEB. 2007
NOTARIO CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Norby Fernando Mora S.

CLERK
NEW YORK
COUNTY

252373

Form 1

60

State of New York
County of New York, ss.:

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

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

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.

14 FEB. 2007

NOTARIO CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Norby Fernando Mora S.

61

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

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
14 FEB. 2007
NOTARIO CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Norby Fernando Mora G.

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

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se cotejó la presente fotocopia que coincide con el original que se ha tenido a la vista.
14 FEB. 2007
NOTARIO CUARENTA (E)
Bogotá, D.C., Colombia
Norby Fernando Mora S.

63

GAVIRI A.

REPÚBLICA DE COLOMBIA

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo Serial 5562241

Datos de la oficina de registro

Clase de oficina: Registraduría	Notaría	X	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código	9795

País - Departamento - Municipio - Corregimiento e/o Inspección de Policía

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C NOTARIA 32.

Datos del inscrito

Apellidos y nombres completos

CASTRO DUQUE RAMIRO

Documento de identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C.C. No. 170322 DE BOGOTA	MASCULINO

Datos de la defunción

Lugar de la Defunción: País - Departamento - Municipio - Corregimiento e/o Inspección de Policía

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.

Fecha de la defunción				Hora	Número de certificado de defunción
Año 2004	Mes 10	Día 30		04:10 PM	A- 2094375.

Presunción de muerte

Juzgado que profiere la sentencia	Fecha de la sentencia
	Año / Mes / Día

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

Datos del denunciante

Apellidos y nombres completos

EDGAR DAVID REGINO H.

Documentos de identificación (Clase y número)	Firma
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	Nombre y firma del funcionario que autoriza
Año 2004 Mes 1 Día 02	BLANCA LUCIA VALLEJO RESTREPO NOTARIA

ESPACIO PARA NOTAS

PADRES: ALFONSO CASTRO
MERCEDES DUQUE.

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

NOTARIA 32
DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

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

CERTIFICO, QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro civil de defunciones serial indicativo número: ST 622201
que expido en la ciudad de Bogotá D.C., hoy: 05 NOV. 2004

NELSON FLOREZ G.
SECRETARIO DELEGADO

NOTARIA 32 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
NELSON FLOREZ G.
SECRETARIO DELEGADO PARA COPIAS
DECRETO 1334 DE 1989

(2) 02

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-063474- -00000-0000

Fecha: 2007-06-22 16:47:29 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 64

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [N] MODELO DE UTILIDAD [ ]

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

COMPLETA [N] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

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

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

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

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha _____

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