

PETITORIO

AS: 104.418

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



N.º 063480-00000-0000

Fecha: 2007-06-22 16:49:07 Dep. 2020 NUECREACIONES
Eve. 378 FASENACIONALI
Folios: 100

**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: Guofeng XU; Thomas J. BOYD; Zhigang HAO; David VISCIO; Abdul GAFFAR;
Sarita V. MELLO; Evangelia S. ARVANITIDOU; Michael PRENCIPE.

Dirección: 35 Bank Street, Princeton, New Jersey 08542, USA; 226 High Street, Metuchen,
New Jersey 08840, USA; 1011 Birchwood Court, North Brunswick, New Jersey 08902,
USA; 37 Norton Road, Monmouth Junction, New Jersey 08852, USA; 89 Carter Road,
Princeton, New Jersey 08540, USA; 304 Holland Drive, Somerset, New Jersey 08873, USA;
16 Jackson Avenue, Princeton, New Jersey 08540, USA; 39 Spruce Street, West Windsor,
New Jersey 08550, USA. (Respectivamente)

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

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/046522

Fecha 21-12-2005

Publicación Internacional No. WO 2006/069210 A3

Fecha 29-06-2006

6 Título (54): COMPOSICIONES PARA EL CUIDADO ORAL QUE CONTIENEN FLAVONOIDES Y FLAVANOS

7 Clasificación Internacional (51): A61Q11/02; A61K8/19; A61P29/00

8 Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐

US

22-12-2004

60/639,331

US

12-12-2005

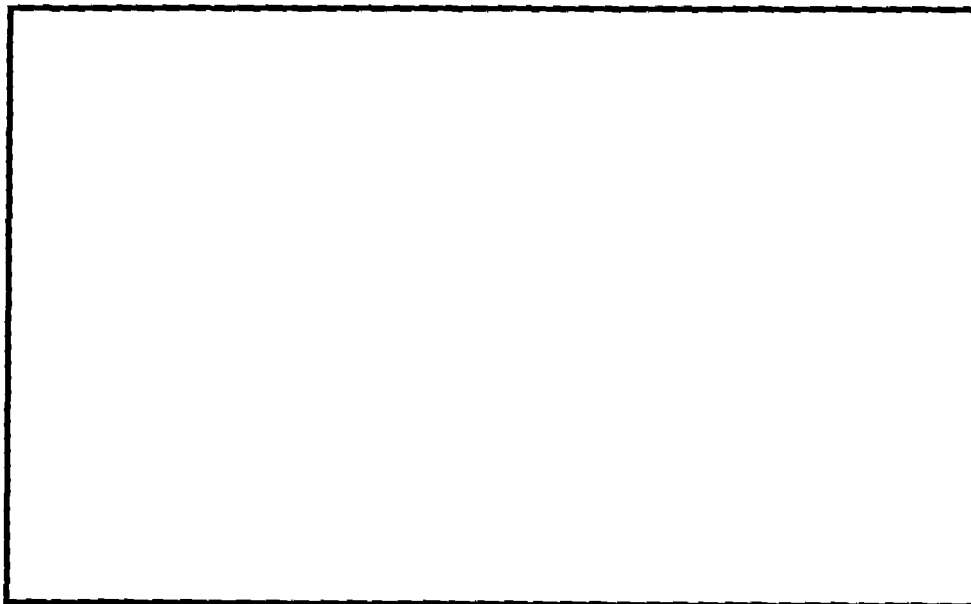
11/301,098

9 Comprobante de pago No. 07-45,415

Fecha 22-06-2007

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

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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:**12** Solicito la concesión de la patente,**NOMBRE:** JUAN PABLO CADENA 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.

As 102418
B3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800178089-0

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 45,415
FECHA : JUNIO 5 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-063480-00000-0000

Fecha: 2007-06-22 16:49:07 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 100

***** CONSIGNACION *****

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

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/069210 A3

(51) International Patent Classification:

A61Q 11/02 (2006.01) A61K 8/27 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01) A61K 8/29 (2006.01)
A61K 8/19 (2006.01) A61K 8/49 (2006.01)
A61K 8/21 (2006.01) A61K 8/81 (2006.01)
A61K 8/25 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

Avenue, Princeton, New Jersey 08540 (US). PRENCIPE, Michael [US/US]; 39 Spruce Street, West Windsor, New Jersey 08550 (US).

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

(21) International Application Number:

PCT/US2005/046522

(22) International Filing Date:

21 December 2005 (21.12.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/639,331 22 December 2004 (22.12.2004) US
11/301,098 12 December 2005 (12.12.2005) 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): XU, Guofeng [CN/US]; 35 Bank Street, Princeton, New Jersey 08542 (US). BOYD, Thomas, J. [US/US]; 226 High Street, Metuchen, New Jersey 08840 (US). HAO, Zhigang [US/US]; 1011 Birchwood Court, North Brunswick, New Jersey 08902 (US). VISCIO, David [US/US]; 37 Norton Road, Monmouth Junction, New Jersey 08852 (US). GAFFAR, Abdul [US/US]; 89 Carter Road, Princeton, New Jersey 08540 (US). MELLO, Sarita, V. [BR/US]; 304 Holland Drive, Somerset, New Jersey 08873 (US). ARVANITIDOU, Evangelia, S. [US/US]; 16 Jackson

(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, SI, 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:
9 November 2006

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

(54) Title: ORAL CARE COMPOSITIONS CONTAINING FREE-B-RING FLAVONOIDS AND FLAVANS

(57) Abstract: Oral care compositions containing: a free-B-ring flavonoid and a flavan; as well as at least one bioavailability-enhancing agent are provided. Methods of using the oral compositions are also provided.

WO 2006/069210 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In — onal application No
PCT/US2005/046522

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	A61Q11/02	A61Q11/00	A61K8/19	A61K8/21	A61K8/25
	A61K8/27	A61K8/29	A61K8/49	A61K8/81	A61P29/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)					
A61K 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	US 2003/216481 A1 (JIA QI) 20 November 2003 (2003-11-20) cited in the application claims 1-11, 18-32 page 21; example 14 page 22; example 18				1
X	WO 2004/089392 A (UNIGEN PHARMACEUTICALS, INC; JIA, QI; BURNETT, BRUCE) 21 October 2004 (2004-10-21) claims 1, 11, 13, 14, 16 page 17, lines 24-28 page 20, lines 19-25 page 43; example 9 page 43; example 11				1
-/--					
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.					
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
15 May 2006			23. 08. 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 Grillenberger, S		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2005/046522

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 011, no. 242 (C-438), 7 August 1987 (1987-08-07) & JP 62 051613 A (SUNSTAR INC), 6 March 1987 (1987-03-06) abstract	1-5,7,8, 11,44
X	WO 02/47615 A (UNIVERSITY OF ROCHESTER; UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS; BOWEN, WIL) 20 June 2002 (2002-06-20) claims 1,4,9-11,14,20 page 16 page 24; table 4 pages 25-27	1-20, 44-47
P,X	WO 2005/025527 A (DSM IP ASSETS B.V; VOLLHARDT, JUERGEN HERBERT; RUETTI, CORNELIA; MAILL) 24 March 2005 (2005-03-24) claims 1-6,17-20 page 2 pages 9-20 pages 25-29; examples 1-3 pages 33-34; examples 10-13	1-20, 44-47
Y	CHUNG C P ET AL: "PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF METHANOLIC EXTRACT FROM THE ROOT OF SCUTELLARIA BAICALENSIS AND ITS FLAVONOIDS ON HUMAN GINGIVAL FIBROBLAST" PLANTA MEDICA, THIEME, STUTTGART, DE, vol. 61, no. 2, April 1995 (1995-04), pages 150-153, XP009062689 ISSN: 0032-0943 the whole document	1-20, 44-47
Y	DE 36 17 305 A1 (LION CORP; LION CORP., TOKIO/TOKYO, JP) 27 November 1986 (1986-11-27) claims 2-4 page 7, lines 16-30 page 9, line 22 page 10, line 8 - page 11, line 16 page 8, line 19	1-20, 44-47
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In ~~national~~ application No
PCT/US2005/046522

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; West China J. of Stomatology Vol.22(1), p.57-61 February 2004 (2004-02), LI JI-BAO ET AL.: "The effect of Radix Scutellariae on Porphyromonas endodontalis in vitro" XP002379797 retrieved from INTERNAL Database accession no. NLM15017704 abstract	1-20, 44-47
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 200219 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2002-140573 XP002379798 "Oral liquor capable of preventing dental caries and relieve inflammation" & CN 1 321 462 A (AI M) 14 November 2001 (2001-11-14) abstract	1-20, 44-47
A	EP 0 499 015 A (FOCKERMAN, JASMINE; FOCKERMAN, MICHEL) 19 August 1992 (1992-08-19) the whole document	1-20, 44-47
Y	DE 192 346 C (LUDWIG SENSBURG) 28 November 1907 (1907-11-28) the whole document	1-20, 44-47
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 008, no. 283 (C-258), 25 December 1984 (1984-12-25) & JP 59 152311 A (SUNSTAR KK), 31 August 1984 (1984-08-31) abstract	1-20, 44-47
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1996, no. 01, 31 January 1996 (1996-01-31) & JP 07 242555 A (SUNTORY LTD), 19 September 1995 (1995-09-19) abstract	1-20, 44-47
Y	DE 42 21 103 A1 (PACIFIC CHEMICAL CO., LTD., SEOUL/SOUL, KR) 7 January 1993 (1993-01-07) claims 1,3,7-9 examples	1-20, 44-47
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2005/046522

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 241 975 B1 (MOON HYUN SOO ET AL) 5 June 2001 (2001-06-05) claims 1,3 columns 4-5	1-20, 44-47
Y	US 2002/098253 A1 (RILEY PATRICIA A) 25 July 2002 (2002-07-25) claims 1,6 page 5; example 2	1-20, 44-47
A	EP 0 579 333 A (COLGATE-PALMOLIVE COMPANY) 19 January 1994 (1994-01-19) the whole document	1-47

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/046522

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 21-43
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 44-47 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 compositions.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

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

see annex

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-11,12-20,44-47

An oral composition comprising:

- a) a free-B-ring flavonoid;
- b) a flavan; and
- c) a bioavailability-enhancing agent for the flavonoid and/or the flavan;

A method for inhibiting and/or treating an oral inflammatory condition in a mammalian subject comprising administering to the oral cavity of the subject an effective amount of an oral composition comprising

- a) a free-B-ring flavonoid,
- b) a flavan, and
- c) a bioavailability-enhancing agent for increasing the bioavailability of the flavonoid and/or the flavan in the oral tissue in the oral cavity.

1.1. claims: 1-2(part), 4,7-11 (part),12-14 (part),16, 18-20 (part),44-47

An oral composition comprising:

- a) a free-B-ring flavonoid;
- b) a flavan; and
- c1) a solubilizing agent for the flavonoid and/or the flavan;

A method for inhibiting and/or treating an oral inflammatory condition in a mammalian subject comprising administering to the oral cavity of the subject an effective amount of an oral composition comprising

- a) a free-B-ring flavonoid,
- b) a flavan, and
- c1) a solubilizing agent for increasing the bioavailability of the flavonoid and/or the flavan in the oral tissue in the oral cavity.

1.2. claims: 1-2 (part),3, 5, 6, 7-11 (part), 12-14 (part), 15, 17, 18-20 (part),44-47

An oral composition comprising:

- a) a free-B-ring flavonoid;
- b) a flavan; and
- c2) an efficacy-enhancing agent for the flavonoid and/or the flavan;

A method for inhibiting and/or treating an oral inflammatory condition in a mammalian subject comprising administering to the oral cavity of the subject an effective amount of an oral composition comprising

- a) a free-B-ring flavonoid,
- b) a flavan, and
- c2) an efficacy-enhancing agent for increasing the bioavailability of the flavonoid and/or the flavan in the oral tissue in the oral cavity.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

2. claims: 21-31,40-43

An oral composition comprising:

- a) a free-B-ring flavonoid;
 - b) a flavan; and
 - d) an oral care active agent
-

3. claims: 32-39

An oral composition comprising:

- a) a free-B-ring flavonoid;
 - b) a flavan; and
 - e) a stannous ion source promoting color stability.
-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In ~~original~~ application No

PCT/US2005/046522

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003216481 A1	20-11-2003	US 2003232763 A1	18-12-2003
WO 2004089392 A	21-10-2004	AU 2004228021 A1	21-10-2004
		BR PI0409179 A	02-05-2006
		CA 2521429 A1	21-10-2004
		EP 1631304 A1	08-03-2006
JP 62051613 A	06-03-1987	JP 2055251 C	23-05-1996
		JP 7055895 B	14-06-1995
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
WO 2005025527 A	24-03-2005	CA 2535219 A1	24-03-2005
DE 3617305 A1	27-11-1986	JP 1850104 C	21-06-1994
		JP 5066143 B	21-09-1993
		JP 61268259 A	27-11-1986
CN 1321462 A	14-11-2001	NONE	
EP 0499015 A	19-08-1992	US 5449794 A	12-09-1995
DE 192346 C		NONE	
JP 59152311 A	31-08-1984	NONE	
JP 07242555 A	19-09-1995	NONE	
DE 4221103 A1	07-01-1993	FR 2678170 A1	31-12-1992
		KR 9406065 B1	06-07-1994
US 6241975 B1	05-06-2001	NONE	
US 2002098253 A1	25-07-2002	NONE	
EP 0579333 A	19-01-1994	AT 150291 T	15-04-1997
		AU 4158193 A	20-01-1994
		BR 9302881 A	16-02-1994
		CA 2099898 A1	17-01-1994
		DE 69308941 D1	24-04-1997
		DE 69308941 T2	16-10-1997
		ES 2101939 T3	16-07-1997
		GR 93100308 A	31-03-1994
		JP 6192060 A	12-07-1994
		MX 9304103 A1	30-06-1994
		NO 932571 A	17-01-1994
		PT 101300 A	30-06-1994
		RU 2132182 C1	27-06-1999
		ZA 9304930 A	08-01-1995

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/069210 A2

(51) International Patent Classification:

A61Q 11/02 (2006.01) A61K 8/27 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01) A61K 8/29 (2006.01)
A61K 8/19 (2006.01) A61K 8/49 (2006.01)
A61K 8/21 (2006.01) A61K 8/81 (2006.01)
A61K 8/25 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

ARVANITIDOU, Evangelia, S. [US/US]; 16 Jackson Avenue, Princeton, New Jersey 08540 (US). PRENCIPE, Michael [US/US]; 39 Spruce Street, West Windsor, New Jersey 08550 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2005/046522

(22) International Filing Date:

21 December 2005 (21.12.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/639,331 22 December 2004 (22.12.2004) US
11/301,098 12 December 2005 (12.12.2005) 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): XU, Guofeng [CN/US]; 35 Bank Street, Princeton, New Jersey 08542 (US). BOYD, Thomas, J. [US/US]; 226 High Street, Metuchen, New Jersey 08840 (US). HAO, Zhigang [US/US]; 1011 Birchwood Court, North Brunswick, New Jersey 08902 (US). VISCIO, David [US/US]; 37 Norton Road, Monmouth Junction, New Jersey 08852 (US). GAFFAR, Abdul [US/US]; 89 Carter Road, Princeton, New Jersey 08540 (US). MELLO, Sarita, V. [BR/US]; 304 Holland Drive, Somerset, New Jersey 08873 (US).

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

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, 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: ORAL CARE COMPOSITIONS CONTAINING FLAVONOIDS AND FLAVANS

(57) Abstract: Oral care compositions containing: a free-B-ring flavonoid and a flavan; as well as at least one bioavailability-enhancing agent are provided. Methods of using the oral compositions are also provided.

WO 2006/069210 A2

TITLE OF THE INVENTION

ORAL CARE COMPOSITIONS CONTAINING FLAVONOIDS AND FLAVANS

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATION

[0001] This application claims priority to United States Provisional Patent Application Serial No. 60/639,331, filed 22 December 2004, the contents of which are incorporated herein by reference in their entirety.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] Oral inflammation is associated with common oral conditions, including periodontitis, for example. Gingivitis is the initial stage of gum disease. A cause of gingivitis is plaque, which is a soft, sticky, colorless film of bacteria that forms on the teeth and gums. Plaque, if left untreated, produces toxins that can inflame or infect the gum tissue to cause gingivitis. Untreated gingivitis can eventually spread from the gums to the ligaments and bone that support the teeth, and can cause periodontitis. While a variety of different treatments exist for preventing and suppressing oral inflammatory conditions, such treatments are subject to improvement.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

[0003] In various embodiments, the invention provides an oral composition comprising a free-B-ring flavonoid and a flavan. Further, the composition comprises a bioavailability-enhancing agent for the flavonoid and/or the flavan.

[0004] In various embodiments, the oral composition comprises a free-B-ring flavonoid, a flavan, and optionally, an oral care active agent.

[0005] In certain embodiments, an oral composition comprises a free-B-ring flavonoid, a flavan, a bioavailability-enhancing agent for the flavonoid and/or the flavan; and a non-ionic antibacterial agent.

[0006] In other embodiments, an oral composition comprises a free-B-ring flavonoid, a flavan, and an oral care active agent comprising a cationic compound.

[0007] In yet other embodiments, an oral composition comprises a free-B-ring flavonoid, a flavan, and an oral care active agent comprising a stannous ion source.

[0008] Also provided are methods for inhibiting and/or treating an oral inflammatory condition in a mammalian subject. In various embodiments, the method comprises administering to the oral cavity of the subject an effective amount of an oral

composition comprising a free-B-ring flavonoid, a flavan, and a bioavailability-enhancing agent for increasing the bioavailability of the flavonoid and/or the flavan in the oral tissue in the oral cavity.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0009] It has been discovered that compositions and methods of this invention afford benefits including one or more of enhanced efficacy in treatment of oral inflammatory conditions, enhanced efficacy in inhibiting oral inflammatory conditions, and reduced side effects.

[0010] Oral compositions according to the present invention include one or more free-B-ring flavonoids and one or more flavans. In various embodiments, such compositions for topical (or injectable) oral administration provide a reduction of oral inflammation. The term oral surface and oral tissue encompass hard and soft tissues within the oral cavity. Hard tissues include the teeth, periodontal support, and the like. Soft tissues comprise gums, the tongue, surfaces of the buccal cavity and the like.

[0011] The present invention provides oral care compositions and methods for administration or application to, or use with, mammalian subjects, such as a human or animal.

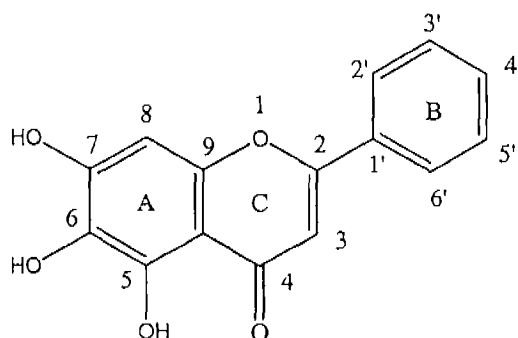
[0012] The present invention, in various embodiments, provides oral compositions for treating and/or inhibiting various oral inflammatory conditions, such as gingivitis, periodontitis, oral lichen planus, Sjögren's syndrome, etc. The oral compositions can be present in various different forms. For example, the oral compositions can be at least one of a dentifrice, paste, gel, powder, mouth rinse, mouthwash, tooth hardener, oral film, anticalculus composition, film, slurry, injectable solution, and lozenge.

[0013] In various embodiments, oral compositions comprise at least one free-B-ring flavonoid and at least one flavan. The oral composition preferably also includes a bioavailability enhancing agent. Optionally at least one oral care active agent may be included. "Bioavailability-enhancing agent" refers to one or more constituents that are present in the oral composition that improve the degree to which an oral care active compound or other substance becomes available to the target tissue after administration to the oral cavity. In various embodiments, the bioavailability-enhancing agent improves the availability of the flavan and the flavonoid to the target oral tissue. Preferably, the bioavailability-enhancing

agent improves the availability of both the flavan and the flavonoid of the oral compositions of various embodiments of the present invention to oral surfaces. The flavan and free-B-ring flavonoid tend to be lipophilic and the bioavailability-enhancing agent enhances tissue uptake and/or efficacy of the active at the oral surface, even in the relatively aqueous environment of the oral cavity. The bioavailability-enhancing agent is preferably at least one of a solubilizing agent and an efficacy-enhancing agent.

[0014] The free-B-ring flavonoid(s) and flavan(s) for use in the invention are both a type of flavonoid. Flavonoids are a class of compounds generally found in plants that have the general structural skeleton C6-C3-C6 pattern and include compounds such as flavones, flavans, flavonols, isoflavones, dihydroflavonols, flavonones, and derivatives thereof.

[0015] Free-B-ring flavonoids constitute a group of flavonoids that generally contain a 2,3-double bond and/or a 4-oxo group in the "C-ring" of the compound, as shown in the structure below, but generally have no substitute groups on the aromatic B-ring.



[0016] Flavans, which include flavonols, have a 2,3-double bond and generally lack a 4-oxo group (on the C-ring). Commonly occurring flavonol-type flavans have B-ring hydroxyl substituents; examples of these include flavan-3'-ols and flavan-3',4'-diols. Free-B-ring flavonoids 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. For example, in various embodiments, free-B-ring flavonoids are isolated from plants of the taxa described in United States Patent Application Publication No. 2003/0216481 to Jia. All references cited in the present specification are hereby incorporated by reference in their respective entireties.

[0017] 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 various embodiments, the free-B-ring flavonoids 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. Compositions comprising free-B-ring flavonoids have been shown to inhibit activity of the cyclooxygenase enzyme COX-2, *inter alia*.

[0018] Flavans are a specific class of flavonoids that 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, flavans can be isolated from plants of the taxa described in United States Patent Application Publication No. 2003/0216481 to Jia. In various embodiments, the flavans can be isolated from plants of the family *Fabaceae*. In various embodiments, the flavans can be isolated from plants of the subfamily *Mimosoideae*. In various embodiments, the flavans can be isolated from plants of the tribe *Acacieae*. In various embodiments, the flavans can be isolated from the genus *Acacia*. In various embodiments, the flavans can be isolated from the species *Acacia catechu*.

[0019] Catechin is an example of a flavan that is found extensively in *Acacia*. Catechin exhibits, both alone and in conjunction with flavonoids found in tea, antiviral and antioxidant activity. Catechin has also been shown to inhibit activity of both the COX-1 and COX-2 enzymes.

[0020] Free-B-ring flavonoids and flavans can be extracted from tissues of the above plants, and any other suitable plant, using any suitable extraction technique commonly known in the art. For example, extraction techniques that can be used are any suitable aqueous extraction or organic solvent extraction. Preferred extraction techniques utilize water, methanol, water/methanol, dichloromethane and methanol:THF. Any other suitable extraction technique may be used such as steam distillation, supercritical fluid extraction, and

7/18

any of the techniques set forth in United States Patent Application Publication No. 2003/0216481 to Jia, for example.

[0021] The ratio of free-B-ring flavonoids to flavans in the oral composition can be adjusted based on a variety of different factors, such as the particular condition to be treated. In many applications, the ratio of free-B-ring flavonoids to flavans can be in the range of about 99:1 free-B-ring flavonoids: flavans to about 1:99 of free-B-ring flavonoids: flavans. Free-B-ring flavonoid-to-flavan ratios can be selected from the group consisting of approximately 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80, and 10:90. In various embodiments, the ratio of free-B-ring flavonoids: flavans is approximately 85:15. A variety of different techniques can be used to create the mixture of at least one free-B-ring flavonoid and at least one flavan. Specific examples of the preparation of this mixture are provided throughout United States Patent Application Publication No. 2003/0216481 to Jia.

[0022] The mixture of at least one free-B-ring flavonoid and at least one flavan can be present in the oral composition of the present invention at a variety of different amounts. In various embodiments the mixture can be present in the oral composition at more than about 0.001% by weight, of about 0.001% to about 5% by weight, of about 0.01% to about 5% by weight, of about 0.1% to about 3% by weight, of about 0.1% to about 1% by weight, or of about 0.1% to about 0.5% by weight.

[0023] At least one free-B-ring flavonoid and at least one flavan can be combined to form a mixture useful in a composition according to the present invention. Likewise, a plant extract containing at least one free-B-ring flavonoid can be combined with a plant extract containing at least one flavan to form a mixture for use therein. Such mixtures are also commercially available. An example is UNIVESTIN®, which is manufactured and sold by Unigen Pharmaceuticals, Inc., Superior, Colorado, United States. A full description of UNIVESTIN® can be found in United States Patent Application Publication No. 2003/0216481 to Jia. UNIVESTIN® is believed to inhibit specific enzymes that catalyze oral inflammatory pathways, such as, for example, the COX-1, COX-2, and 5-LO enzymes. In various embodiments the free-B-ring UNIVESTIN® flavonoids are isolated from plant tissues of the genus *Scutellaria*. Specific examples of methods useful for the preparation of a mixture of at least one free-B-ring flavonoid and at least one flavan are provided throughout

United States Patent Application Publication No. 2003/0216481 to Jia, such as at Example 14.

[0024] In one embodiment, the mixture of at least one free-B-ring flavonoid and at least one flavan contains about 80 to about 90% by weight of active ingredient compounds, more specifically about 86% active compounds where 76% by weight are free-B-ring flavonoids and about 10% are flavans. In this mixture, the free-B-ring flavonoids are believed to include: baicalin (about 63%), wogonin-7-glucuronide (about 7%), oroxylin A 7-glucuronide (about 2%), baicalein (less than about 2%), wogonin (about 1%), chrysin-7-glucouronide (about 1%), 5-methyl-wogonin-7-glucuronide (about 0.5%), scutellarin (less than about 0.5%), norwogonin (less than about 0.5%), chrysin (less than about 0.2%), and oroxylin A (less than about 0.2%). The flavans are believed to include: catechin (about 10%) and epicatechin (less than about 0.5%).

[0025] In certain embodiments the bioavailability-enhancing agent comprises a solubilizing agent that serves to increase solubility of the flavan and/or flavonoid in the oral composition, which is particularly advantageous where the oral composition comprises a hydrophilic or aqueous carrier. In other embodiments, the bioavailability-enhancing agent comprises an efficacy-enhancing agent that improves or enhances the ability of the oral care active compound(s) to produce the desired effect on the target tissue. In certain embodiments, the bioavailability-enhancing agent comprises an efficacy-enhancing agent that comprises a delivery-enhancing group that enhances the delivery of the flavonoid and/or flavan (and optionally an oral care active agent) to oral tissue and/or a retention-enhancing group that increases retention of the flavonoid and/or flavan (and optionally an oral care active agent) by oral tissue. Optionally, the bioavailability-enhancing agent comprises both an efficacy-enhancing agent and a solubilizing agent.

[0026] As employed herein, the delivery-enhancing group refers to a moiety on the bioavailability-enhancing agent when it is an efficacy-enhancing agent, that attaches or substantively, adhesively, cohesively or otherwise bonds the efficacy-enhancing agent carrying components of the free-B-ring flavonoid/flavan mixture (and optionally the oral care active agents), to oral (*e.g.*, tooth and gum) surfaces, thereby "delivering" the components and the optional oral care agent to the oral surfaces. The retention-enhancing group(s), which is generally hydrophobic, attaches or otherwise bonds free-B-ring flavonoids and/or

flavans of the mixture, as well as the optional oral care agent (particularly where it is non-ionic) to the efficacy-enhancing agent, thereby promoting retention of these compounds directly on the efficacy-enhancing agent and indirectly on the oral surface(s). In some instances, attachment of the free-B-ring flavonoid/flavan mixture and optional oral care agent occurs through physical entrapment by the efficacy-enhancing agent, especially when the efficacy-enhancing agent is a cross-linked polymer and the structure inherently provides increased sites for such entrapment. The presence of a higher molecular weight, more hydrophobic cross-linking moiety in the cross-linked polymer still further promotes the physical entrapment of free-B-ring flavonoid(s), flavan(s), and the optional oral care agent in or on the cross-linked efficacy-enhancing agent polymer.

[0027] In certain embodiments, the bioavailability-enhancing agent comprises an efficacy-enhancing agent that comprises water soluble or swellable anionic polymer or copolymer having delivery-enhancing groups and retention-enhancing groups, where the delivery-enhancing groups enhance delivery of free-B-ring flavonoids, flavans, and/or oral care agent(s) to a subject's oral tissue, and the retention-enhancing groups enhance retention by oral tissue of the free-B-ring flavonoids, flavans, and/or oral care agent(s).

[0028] The efficacy-enhancing agents can also include those that are characterized as having utility as denture adhesives or fixatives or dental cements. The efficacy-enhancing agent is a polymer or copolymer, which terms are entirely generic, thus including for example oligomers, homopolymers, copolymers of two or more monomers, ionomers, block copolymers, graft copolymers, cross-linked polymers and copolymers, and the like. They may be natural or synthetic, and water (saliva) soluble or swellable (hydratable, hydrogel forming) polymer or copolymer.

[0029] If the efficacy-enhancing agent comprises a delivery-enhancing group, it can be any of those listed in United States Patent Nos. 5,538,715 and 5,776,435 both to Gaffar et al. In various embodiments, the delivery-enhancing groups are preferably acidic such as sulfonic, phosphinic, or more preferably phosphonic or carboxylic, or a salt thereof, e.g., alkali metal or ammonium. When present, the retention-enhancing group(s) can be any organic retention-enhancing group, for example, those that have the formula $-(X)_n-R$ wherein X is O, N, S, SO, SO₂, P, PO or Si or the like, R is hydrophobic alkyl, alkenyl, acyl, aryl, alkaryl, aralkyl, heterocyclic or their inert-substituted derivatives, and n is zero or one or

2/21

more. The term "inert-substituted derivatives" is intended to include substituents on R which are generally non-hydrophilic and do not significantly interfere with the desired functions of the efficacy-enhancing agent as enhancing the delivery of the oral composition actives (including the flavonoid, flavan, and optionally oral care active(s)) to, and retention thereof, on oral surfaces such as halo, *e.g.*, Cl, Br, I, and carboxy and the like.

[0030] The efficacy-enhancing agent can be selected to have various sizes. For example, in embodiments where the efficacy-enhancing agent comprises a synthetic anionic polymeric or linear anionic polymeric polycarboxylate, it can have an average M.W. of about 100 to about 5,000,000, 1,000 to about 3,000,000, 100,000 to about 3,000,000, and can be present in the oral composition at about 0.0005 to about 5% by weight, about 0.005 to about 4% by weight, or about 0.05 to about 3% by weight. Preferred copolymers are 1:4 to 4:1 copolymers of maleic anhydride or acid with another polymerizable ethylenically unsaturated monomer, preferably methyl vinyl ether (methoxyethylene), often referred to as PVM/MA. Examples of these copolymers are available from ISP Corporation under the trade name 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).

[0031] The delivery-enhancing groups of the efficacy-enhancing agent can also be various phosphonates. Such phosphonate-type efficacy-enhancing agents can have an average M.W. of about 100 to about 1,000,000 or about 1,000 to about 1,000,000. The efficacy-enhancing agent can be a polyvinyl phosphonate and/or alkali metal polyvinyl phosphonate and/or ammonium polyvinyl phosphonate of M.W. about 1000 or more. The phosphonate-type efficacy-enhancing agent can be present in the oral composition at about 0.0005 to about 4% by weight. The efficacy-enhancing agent can be a poly(β -styrenephosphonate), poly(α -styrenephosphonate), copoly(α,β -styrenephosphonate) or another copolymer of α - or β -styrenephosphonate with another polymerizable ethylenically unsaturated monomer, such as copoly (β -styrenephosphonate/vinylphosphonate). The phosphonate-type efficacy-enhancing agent can have an average M.W. of about 2,000 to about 30,000. In various embodiments, the efficacy-enhancing agent is present in the oral composition from about 0.0005 to about 5% by weight.

22

[0032] The oral composition comprises a bioavailability-enhancing agent that can, and preferably will, also include one or more solubilizing agents to solubilize the mixture of at least one free-B-ring flavonoid and at least one flavan. In certain embodiments, the solubilizing agent also solubilizes one or more oral care agent(s), particularly where the compounds are non-ionic or lipophilic. The solubilizing agent can be any solubilizing agent that is effective to solubilize the mixture of at least one free-B-ring flavonoid and at least one flavan. For example, in various embodiments the solubilizing agent can include one or more of the following: ethers, ketones, glycols (both polyethylene glycol (PEG) and methylated PEG), fats, oils, lipids, pyrrolidones, and polypyrrolidones. The solubilizing agent can further include dimethylsulfoxide (DMSO), dimethylformamide (DMF), N-methylpyrrolidone, and other polar aprotic solvents, such as polar aprotic solvents with a dielectric constant greater than 30. Also, the solubilizing agent can include an orally acceptable surface active agent, *e.g.*, a surfactant, flavoring oil, alcohol, and solubilizing humectant (*e.g.*, propylene glycol).

[0033] Examples of surfactants that can be used include anionic, nonionic, amphoteric, zwitterionic, and cationic synthetic detergents. Anionic surfactants include the water-soluble salts of alkyl sulfates having 8-20 carbon atoms in the alkyl radical (such as sodium alkyl sulfate), a monoalkyl phosphate compound having 6-18 carbon atoms, the water-soluble salts of sulfonated monoglycerides of fatty acids having from 8-20 carbon atoms (such as sodium lauryl sulfate (>82% pure) and sodium coconut monoglyceride sulfonates), an alkyl glycoside that is mono[alkyl(C₁₂-C₂₂)] – [(Glyc)₁₋₂₀], sarcosinates (such as sodium and potassium salts of lauroyl sarcosinate, myristoyl sarcosinate, palmitoyl sarcosinate, stearoyl sarcosinate and oleoyl sarcosinate), taurates, higher alkyl sulfoacetates (such as sodium lauryl sulfoacetate), isothionates (such as sodium lauroyl isothionate), sodium laureth carboxylate, sodium dodecyl benzenesulfonate, and mixtures of the foregoing. Preferred are the sarcosinates since they inhibit acid formation in the mouth due to carbohydrate breakdown.

[0034] Nonionic surfactants include poloxamers (sold under the tradename PLURONIC®); polyoxyethylene sorbitan esters (sold under the tradename TWEEN®); fatty alcohol ethoxylates; polyethylene oxide condensates of alkyl phenols; products derived from the condensation of ethylene oxide with fatty acids, fatty alcohols, fatty amides, or

28 23

polyhydric alcohols; and polypropyleneoxide or ethylene oxide condensates of aliphatic alcohols; long-chain tertiary amine oxides; long-chain tertiary phosphine oxides; long-chain dialkyl sulfoxides; and mixtures of such materials. Amphoteric surfactants include betaines (such as cocamidopropyl betaine), derivatives of aliphatic secondary and tertiary amines in which the aliphatic radical can be a straight or branched chain and wherein one of the aliphatic substituents contains about 8-18 carbon atoms and one contains an anionic water-solubilizing group (such as carboxylate, sulfonate, sulfate, phosphate or phosphonate), and mixtures of such materials.

[0035] Zwitterionic surfactants include derivatives of aliphatic quaternary ammonium, phosphonium and sulfonium compounds in which the aliphatic radical can be a straight or branched chain and wherein one of the aliphatic substituents contains about 8-18 carbon atoms and one contains an anionic water-solubilizing group (such as carboxy, sulfonate, sulfate, phosphate or phosphonate).

[0036] Cationic surfactants include aliphatic quaternary ammonium compounds having one long alkyl chain containing about 8-18 carbon atoms (such as lauryl trimethylammonium chloride, cetyl pyridinium chloride, cetyltrimethylammonium bromide, diisobutylphenoxyethyldimethylbenzylammonium chloride, coconut alkyltrimethylammonium nitrite, cetyl pyridinium fluoride). Certain cationic surfactants can also act as antimicrobials.

[0037] The oral composition can also include humectant polyols and esters to assist in dissolving the mixture of free-B-ring flavonoid and flavan, optionally an oral care agent, to permit delivery to the soft oral tissues at or near the gum line. Any suitable humectant polyols and esters can be used, such as any one or more of: propylene glycol, dipropylene glycol and hexylene glycol; cellosolves such as methyl cellosolve and ethyl cellosolve; vegetable oils and waxes containing at least about 12 carbon atoms in a straight chain, such as olive oil, castor oil and glyceryl tristearate; and esters such as, amyl acetate, ethyl acetate, and benzyl benzoate. Petrolatum may also be used, as well as glycerine, sorbitol, and/or xylitol. Propylene glycol is preferred. As used herein, "propylene glycol" includes 1,2-propylene glycol and 1,3-propylene glycol. Propylene glycol can be present in any suitable amount, such as an amount sufficient to dissolve the antibacterial agent and/or

the free-B-ring flavonoid/flavan mixture and prevent precipitation thereof upon dilution with saliva.

[0038] Any suitable flavoring or sweetening material may also be used as a solubilizing agent and to enhance the palatability of the oral composition. Examples of suitable flavoring constituents are flavoring oils, *e.g.*, oil of spearmint, peppermint, wintergreen, sassafras, clove, sage, eucalyptus, marjoram, cinnamon, lemon, and orange, and methyl salicylate. Suitable sweetening agents include sucrose, lactose, maltose, xylitol, sodium cyclamate, sucralose, perillartine, AMP (aspartyl phenylalanine, methyl ester), saccharine and the like. Flavoring oil is believed to aid the dissolution of certain non-ionic active agent compounds. A phenolic flavor mixture comprising eucalyptol, thymol, methyl salicylate, and menthol can also be used.

[0039] The flavor and/or sweetening material can be present in any suitable amount. In various embodiments, the flavor and/or sweetening material can be present in an amount sufficient to dissolve the mixture of free-B-ring flavonoids, flavans, and the optional active agent and prevent precipitation thereof upon dilution with saliva. In various embodiments, the flavor material can be present at an amount of about 0.5% to about 50% by weight of a bioavailability-enhancing agent that is a solubilizing agent for the free-B-ring flavonoid/flavan mixture and in an amount sufficient to dissolve the free-B-ring flavonoid/flavan mixture in saliva. In various other embodiments, the flavor and/or sweetening material can be present in an amount effective to increase uptake of the free-B-ring flavonoid/flavan mixture by oral tissue. Thus, in certain embodiments, the flavoring and/or sweetening agents may each or together comprise from about 0.001 to about 5% of the oral composition. In certain embodiments, where the oral care agent comprises a non-ionic antibacterial agent, the flavor can be present at an amount of about 0.02% to about 2% phenolic flavor mix in an amount such that the ratio of a substantially water insoluble noncationic antibacterial agents: phenolic flavor is about 5:1 – 1:100.

[0040] The solubilizing agent(s) can be present in various amounts in the oral composition, such as an amount sufficient to dissolve the mixture of free-B-ring flavonoids and flavans and to prevent precipitation thereof upon dilution with saliva. The solubilizing agent(s) can also be present in an amount effective to increase the uptake of the antibacterial

26 25

agent and the mixture of free-B-ring flavonoids and flavans by dental tissue. The solubilizing agent(s) are preferably present at about 0.02 to 50% by weight.

[0041] In various embodiments, the oral composition optionally comprises one or more oral care agents. In certain embodiments, the oral care agent is selected from the group consisting of: an antibacterial agent, an antimicrobial agent, an anti-caries agent, an anti-tartar agent, an anti-attachment agent, a biofilm disruption agent, an anti-inflammatory agent (in addition to the free-B-ring flavonoid and flavan), an antibiotic, and mixtures thereof. As appreciated by one of skill in the art, an oral care active compound or agent may fall into one or more of these classifications, as it may have multiple mechanisms and/or effects, and should not be construed as being limited to a single function or classification. In certain embodiments, the oral care active compound has a functionality or mechanism for preventing and/or treating an oral care disease, where the mechanism complements and/or supplements the mechanism provided by the free-B-ring flavonoid and flavan, as described above.

[0042] The oral composition optionally comprises an effective anti-plaque and/or anti-gingivitis amount of one or more oral care agents. Any suitable antibacterial or anti-plaque oral care agents can be used. Orally acceptable oral care agents among those useful herein include non-ionic antibacterial agents, cationic antibacterial agents, cationic active compounds, and anionic antibacterial agents.

[0043] In certain embodiments, the oral care agent is a non-ionic antibacterial agent that can include various phenolic compounds, including phenol and its homologs, mono- and poly- alkyl and aromatic halo- (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine) – phenols, resorcinol and catechol and their derivatives and bisphenolic compounds. Such compounds include:

Phenol and its Homologs

<u>Phenol</u>	
2 Methyl	Phenol
3 Methyl	Phenol
4 Methyl	Phenol
4 Ethyl	Phenol
2,4-Dimethyl	Phenol
2,5-Dimethyl	Phenol
3,4-Dimethyl	Phenol

28 26

2,6-Dimethyl	Phenol
4-n Propyl	Phenol
4-n-Butyl	Phenol
4-n-Amyl	Phenol
4-tert-Amyl	Phenol
4-n-Hexyl	Phenol
4-n-Heptyl	Phenol
2-Methoxy-4-(2-Propenyl)	Phenol (Eugenol)
2-Isopropyl-5-Methyl	Phenol (Thymol)

Mono- and Poly-Alkyl and Aralkyl Halophenols

Methyl	p-Chlorophenol
Ethyl	p-Chlorophenol
n-Propyl	p-Chlorophenol
n-Butyl	p-Chlorophenol
n-Amyl	p-Chlorophenol
sec-Amyl	p-Chlorophenol
n-Hexyl	p-Chlorophenol
Cyclohexyl	p-Chlorophenol
n-Heptyl	p-Chlorophenol
n-Octyl	p-Chlorophenol

O-Chlorophenol

Methyl	o-Chlorophenol
Ethyl	o-Chlorophenol
n-Propyl	o-Chlorophenol
n-Butyl	o-Chlorophenol
n-Amyl	o-Chlorophenol
tert-Amyl	o-Chlorophenol
n-Hexyl	o-Chlorophenol
n-Heptyl	o-Chlorophenol

p-Chlorophenol

o-Benzyl	p-Chlorophenol
o-Benzyl-m-methyl	p-Chlorophenol
o-Benzyl-m, m-dimethyl	p-Chlorophenol
o-Phenylethyl	p-Chlorophenol
o-Phenylethyl-m-methyl	p-Chlorophenol
3-Methyl	p-Chlorophenol
3,5-Dimethyl	p-Chlorophenol
6-Ethyl-3-methyl	p-Chlorophenol
6-n-Propyl-3-methyl	p-Chlorophenol

6-iso-propyl-3-methyl	p-Chlorophenol
2-Ethyl-3,5-dimethyl	p-Chlorophenol
6-sec Butyl-3-methyl	p-Chlorophenol
2-iso-Propyl-3,5-dimethyl	p-Chlorophenol
6-Diethylmethyl-3-methyl	p-Chlorophenol
6-iso-Propyl-2-ethyl-3-methyl	p-Chlorophenol
2-sec Amyl-3,5-dimethyl	p-Chlorophenol
2-Diethylmethyl-3,5-dimethyl	p-Chlorophenol
6-sec Octyl-3-methyl	p-Chlorophenol

p-Bromophenol

Methyl	p-Bromophenol
Ethyl	p-Bromophenol
n-Propyl	p-Bromophenol
n-Butyl	p-Bromophenol
n-Amyl	p-Bromophenol
sec-Amyl	p-Bromophenol
n-Hexyl	p-Bromophenol
Cyclohexyl	p-Bromophenol

o-Bromophenol

tert-Amyl	o-Bromophenol
n-Hexyl	o-Bromophenol
n-Propyl-m,m-Dimethyl	o-Bromophenol
2-Phenyl Phenol	
4-Chloro-2-methyl phenol	
4-chloro-3-methyl phenol	
4-chloro-3,5-dimethyl phenol	
2,4-dichloro-3,5-dimethyl phenol	
3,4,5,6-tetrabromo-2-methylphenol	
5-methyl-2-pentylphenol	
4-isopropyl-3-methylphenol	
5-chloro-2-hydroxydiphenyl methane	

Resorcinol and Its Derivatives

Resorcinol	
Methyl	Resorcinol
Ethyl	Resorcinol
n-Propyl	Resorcinol
n-Butyl	Resorcinol
n-Amyl	Resorcinol
n-Hexyl	Resorcinol

n-Heptyl	Resorcinol
n-Octyl	Resorcinol
n-Nonyl	Resorcinol
Phenyl	Resorcinol
Benzyl	Resorcinol
Phenylethyl	Resorcinol
Phenylpropyl	Resorcinol
p-Chlorobenzyl	Resorcinol
5-Chloro	-2,4-Dihydroxydiphenyl Methane
4'-Chloro	-2,4-Dihydroxydiphenyl Methane
5-Bromo	-2,4-Dihydroxydiphenyl Methane
4'-Bromo	-2,4-Dihydroxydiphenyl Methane

Bisphenolic Compounds

Bisphenol A
2,2'-methylene bis (4-chlorophenol)
2,2'-methylene bis (3,4,6-trichlorophenol) (hexachlorophene)
2,2'-methylene bis (4-chloro-6-bromophenol)
bis (2-hydroxy-3,5-dichlorophenyl) sulfide
bis (2-hydroxy-5-chlorobenzyl) sulfide

[0044] A further exemplary illustrative list of useful oral care antibacterial agents is provided in United States Patent Nos. 5,776,435 to Gaffar et al., 5,681,548 to Esposito et al., 5,912,274 and 5,723,500 both to Stringer et al.

[0045] In various embodiments, the non-ionic antibacterial agent comprises a phenolic and/or bisphenolic compounds, such as, halogenated diphenyl ethers, including triclosan (2,4,4'-trichloro-2'-hydroxy-diphenylether, triclocarban (3,4,4-trichlorocarbanilide), 2-phenoxyethanol, benzoate esters, carbanilides, phenols, thymol, eugenol, hexyl resorcinol and 2,2'-methylene bis (4-chloro-6-bromophenol). Such antibacterial agents may be present in various amounts, such as about 0.001 to about 5% by weight.

[0046] In some embodiments, the antibacterial agent can be a substantially water insoluble, non-ionic, antibacterial agent as discussed in United States Patent No. 5,292,526 to Gaffar et al. In certain embodiments, the non-ionic antibacterial agent comprises a halogenated diphenyl ether, preferably 2',4,4'-trichloro-2-hydroxy-diphenyl ether (triclosan). triclosan can be present in the oral composition in various amounts, such as an amount of about 0.01% to about 5% by weight or about 0.25% to about 0.35% by weight of the oral composition.

[0047] The oral care agent may also optionally comprise a cationic antibacterial agent. Suitable cationic antibacterial agents for use in oral compositions include, for example:

(i) quaternary ammonium compounds, such as those in which one or two of the substituents on the quaternary nitrogen has from 8 to 20, preferably from 10 to 18 carbon atoms and is preferably an alkyl group, which may optionally be interrupted by an amide, ester, oxygen, sulfur, or heterocyclic ring, while the remaining substituents have a lower number of carbon atoms, for instance from 1 to 7, and are preferably alkyl, for instance methyl or ethyl, or benzyl. Examples of such compounds include benzalkonium chloride, dodecyl trimethyl ammonium chloride, benzyl dimethyl stearyl ammonium chloride, hexadecyltrimethyl ammonium bromide, benzethonium chloride (diisobutyl phenoxyethoxyethyl dimethyl benzyl ammonium chloride) and methyl benzethonium chloride;

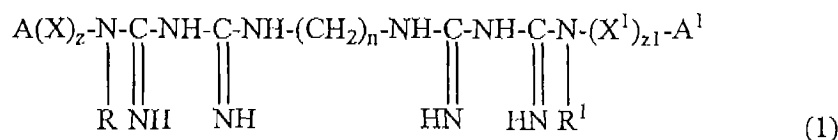
(ii) pyridinium and isoquinolinium compounds, including hexadecylpyridinium chloride, alkyl isoquinolinium bromides; tetradecylpyridinium chloride, and N-tetradecyl-4-ethylpyridinium chloride;

(iii) pyrimidine derivatives such as hexetidine (5-amino-1,3-bis(2-ethylhexyl)-5-methyl-hexahydropyrimidine);

(iv) amidine derivatives such as hexamidine isethionate (4,4'-diamidino- α - ω -diphenoxy-hexane isethionate);

(v) bispyridine derivatives such as octenidine dihydrochloride (N,N' [1,10-decanediyl-di-1 (4H)-pyridinyl-4-ylidene]-bis (1-octanamine) dihydrochloride);

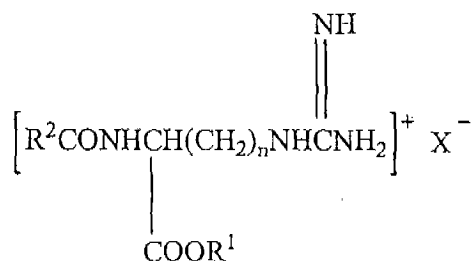
(vi) guanides, for example, mono-biguanides such as p-chlorobenzyl-biguanide and N'(4-chlorobenzyl)-N''-(2,4-dichlorobenzyl) biguanide, poly(biguanides) such as polyhexamethylene biguanide hydrochloride, and bis-biguanides of the general formula (1):



(vii) in which A and A¹ each represent (i) a phenyl group optionally substituted by (C₁₋₄) alkyl, (C₁₋₄) alkoxy, nitro, or halogen, (ii) a (C₁₋₁₂) alkyl group, or (iii) a

(C₄₋₁₂) acyclic group; X and X¹ each represent (C₁₋₃) alkylene; R and R¹ each represent hydrogen, (C₁₋₁₂) alkyl, or aryl (C₁₋₆) alkyl; Z and Z¹ are each 0 or 1; n is an integer from 2 to 12; and the polymethylene chain (CH₂)_n may optionally be interrupted by oxygen or sulfur or an aromatic (for instance, phenyl or naphthyl) nucleus; and orally acceptable acid addition salts thereof; examples of such bis-biguanides include chlorhexidine and alexidine. Suitable acid addition salts of the bis-biguanides of general formula (1) include the diacetate, the dihydrochloride and the digluconate. Suitable acid addition salts of chlorhexidine include the digluconate, diformate, diacetate, dipropionate, dihydrochloride, dihydroiodide, dilactate, dinitrate, sulfate, and tartrate salts. Suitable acid addition salts of alexidine include the dihydrofluoride and the dihydrochloride salts; and

[0048] Other optional oral care agents that are cationic compounds include N^α-acyl amino acid alkyl esters and salts generally represented by the formula (2) below:



(2)

where R¹ is an alkyl chain of 1 to 8 carbon atoms, preferably from 1 to 3 carbon atoms, and most preferably 3 carbon atoms; R² is an alkyl chain of 6 to 30 carbon atoms, preferably from 10 to 12 carbon atoms, and mixtures thereof; and X is an anion. In various embodiments, the R²CO moiety comprises a natural fatty acid residue such as a natural fatty acid selected from the group consisting of coconut oil fatty acid, tallow fatty acid residue, or a mono-fatty acid residue such as selected from the group consisting of lauroyl (C₁₂), myristyl (C₁₄), stearyl (C₁₈) fatty acid residues, and mixtures thereof. The R²CO moiety comprises a lauroyl fatty acid residue in certain embodiments.

[0049] X may be any counter-anion that provides a reasonable degree of solubility in water (preferably at least about 1g in 1L of water). Examples of X counter anions which form ester salts of the above identified formula, include inorganic acid salts, such as those comprising halogen atoms (*e.g.*, chloride or bromide) or dihydrogen phosphate,

or an organic salt such as acetate, taurate, citrate, or pyrrolidone-carboxylate (PCA). The chloride salt is preferred.

[0050] Examples of esters of the above-identified formula wherein n in the formula equals 3 useful for the present oral compositions include N^α -cocoyl-L-arginine methyl ester, N^α -cocoyl-L-arginine ethyl ester, N^α -cocoyl-L-arginine propyl ester, N^α -stearoyl-L-arginine methyl ester, N^α -stearoyl-L-arginine ethyl ester salts, such as hydrochloride. In one embodiment, the cationic oral care agent comprises a hydrogen chloride salt of ethyl lauroyl arginine (ELAH).

[0051] Thus, in certain embodiments, preferred cationic active ingredients are selected from the group consisting of benzethonium chloride, octenidine, hexetidine, hexamidine, cetyl pyridinium chloride, chlorhexidine, alexidine, N^α -acyl amino acid alkyl ester salts, and mixtures thereof. In certain embodiments, a cationic oral care agent comprises cetyl pyridinium chloride (CPC). In certain embodiments, the oral care agent comprises an N^α -acyl amino acid alkyl ester salt, such as ethyl lauroyl arginine ester hydrochloride (ELAH).

[0052] In other embodiments, an oral care active agent is an anti-attachment agent. While not limiting as to the present invention, oral care active ingredients are generally believed to operate by either (or both) of two predominant anti-attachment mechanisms. Biofilms (also referred to as pellicle) are a matrix formed on an oral surface, typically on a hard tissue surface, comprising bacteria (generally about 60-70% of the biomatrix), bacterial extracellular byproducts, proteins, lipids, and glycolipids.

[0053] Early stages of biofilm formation include attachment of an initial bacteria layer to an oral surface, generally believed to be attached by ligands or adhesins on the bacterial cell wall that interact with receptors on an oral surface. It is believed that the bacterial cells attach to the salivary glycoproteins on the oral surface, *e.g.*, enamel. The bacteria appear to form a stronger attachment by generating extracellular glucan polymers to adhere to the oral surface. The bacteria then grow and divide forming a dense layer on the oral surface. After a specific density is reached, it is believed that a variety of species of bacteria attach to the anchoring layer of bacteria to form the biofilm matrix.

[0054] Thus, anti-attachment agents can interact with an oral surface, such that the bacteria and biofilm components cannot adhere to the oral surface and no anchoring layer

22 23

can be formed on the oral surface. Such an anti-attachment agent may substantially cover an oral surface, and prevent attachment of the bacteria and other components of the biofilm matrix. A second mechanism is one where the anti-attachment agent interacts with the bacteria itself to disable it from attaching to the oral surface, likely by interacting with the adhesins, ligands, or other moieties on the surface of the bacteria that would ordinarily facilitate a linkage with a receptor or other moiety at the oral surface.

[0055] While not limiting as to the present invention, it is believed that in some embodiments the N^α-acyl amino acid alkyl ester salts described above, such as ethyl lauroyl arginate hydrochloride (ELAH), function as an anti-attachment active ingredient. While not limiting as to the mechanism by which such oral care agents function, ELAH appears to alter the tooth surface energy (reducing it) to prevent adherence and attachment of microorganisms that may form a plaque biofilm on the tooth surface. ELAH appears to have substantivity on the tooth surface, such that it remains attached for a sufficient period of time to effectively prevent microorganisms from adhering to the tooth surface, thereby preventing or reducing biofilm formation.

[0056] In accordance with various embodiments of the present invention, the application of the ELAH as an active ingredient promotes longer and more effective anti-plaque benefits at lower concentrations in comparison with many antimicrobial ingredients which are washed away in the aqueous oral cavity.

[0057] In some embodiments, the oral care agent comprises an oral care active that is a biofilm disruption agent. A biofilm disruption agent is generally a compound that prevents formation of and/or attacks a biofilm (or pellicle) already formed on an oral surface.

[0058] Enzymes have conventionally been selected as biofilm disruption agents, based on an ability to hydrolyze proteins, starch and lipids, which form a part of a biofilm matrix. In certain embodiments, such enzymes include, by way of example, protease enzymes, such as cysteine proteases or serine proteases. Examples are most desirably selected from the group: papain (for example, isolated from the latex of the green fruit and leaves of *Carica papaya*), ficin (for example, isolated from the latex of tropical fig trees *Ficus glabrata*), krillase (for example, isolated from Antarctic krill), other cysteine and serine proteases, glucoamylase, dextranase, mutanase, lysozyme, plant lipase, gastric lipase, pancreatic lipase, tannase, bromelain, chymotrypsin, alcalase, amalysecs, lactoferrin,

2/13/05

gingipains, glucose oxidase, elastases and/or cellulases pectinase, and mixtures thereof. Other exemplary biofilm disruption agents for the oral cavity include synthetic histatin, furanone, derivatives of furanone, and mixtures of any of the above.

[0059] The oral compositions of the present invention can optionally comprise other anti-plaque/plaque disrupting agents in addition to those set forth above, including without limitation: copper, magnesium, and strontium salts; dimethicone copolyols such as cetyl dimethicone copolyol; urea; calcium lactate; calcium glycerophosphate; strontium polyacrylates; and mixtures thereof.

[0060] In certain embodiments, the oral care agent comprises an oral care active compound that is an anti-inflammatory agent. 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. Chronic inflammation is often a continuation of acute inflammation and is 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 and corresponds to enhanced levels of pro-inflammatory cellular mediators (substances that are released from cells) as the result of the interaction of an antigen with an antibody or by the action of antigen with a sensitized lymphocyte.

[0061] The suppression of one or more of the above described pro-inflammatory mediators prevents and/or treats tissue damage and/or tissue loss associated with oral disease. Thus, oral compositions that comprise an additional anti-inflammatory agent (in addition to the free-B-ring flavonoid and the flavan) to suppress one or more mediators of inflammation are useful for the certain embodiments of the present invention. The anti-inflammatory agent can also suppress immune system recognition of one or more antigens produced by pathogens in an oral cavity. For example, gram-negative bacteria have endotoxins, generally known as lipopolysaccharide (LPS) components that are antigens detected by various cells within the immune system to produce an immune system response that includes production of inflammatory mediators and activation of the cascade complement and coagulation cascade. Certain useful anti-inflammatory compounds in accordance with the present invention prevent a subject's immune system from recognizing or responding to one or more antigens present in the oral cavity, such as LPS on the cell walls of gram-negative bacteria.

Such anti-inflammatory drugs are believed to interface with antigens in such a manner that the microbe/bacteria/antigen is no longer recognized by the receptors of certain cells of the immune system either by effectively cloaking it from immune system detection or preventing an immune system response through suppression of intercellular mediators generated in response to recognition of LPS, thereby suppressing an immune system response. For example, LPS is believed to trigger a complex cascade of immune system events, including for example, the activation and release of NF- κ B (Nuclear Factor kappa B). NF- κ B is believed to trigger immune response, including osteolysis and osteomyelitis, in response to LPS generated by bacteria in the oral cavity. Compounds that regulate or prevent NF- κ B production are useful for the present invention. Such examples include parthenolides, such as sesquiterpene lactone parthenolides, which are believed to inhibit LPS-induced osteolysis. Other non-limiting examples of such active agent compounds include androstenediol (AED) and dehydroepiandrosterone (DHEA). The present invention further contemplates other such active compounds that have been or will be discovered for such purposes.

[0062] Other useful anti-inflammatory agents can include those that prevent the accumulation of inflammatory mediators, such as those derived from arachidonic acid pathway, that are triggered by immune system detection of an antigen. One class of mediators that modulate inflammatory response are arachidonic acid metabolites, namely prostaglandins, leukotrienes, and thromboxanes, which are produced through the cyclooxygenase or lipoxygenase enzyme pathways. These metabolites have been implicated as the prime mediators in gingivitis, periodontitis, osteomyelitis and other inflammatory diseases. By way of example, such anti-inflammatory agents that prevent the accumulation of inflammatory mediators from the arachidonic acid pathway, include non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Examples of useful NSAID anti-inflammatory agents include those selected from the group consisting of: indomethacin, flurbiprofen, ketoprofen, ibuprofen, naproxen, meclofenamic acid, and mixtures thereof.

[0063] Likewise, another mechanism for oral care anti-inflammatory agents is one where the anti-inflammatory agent serves to reduce or scavenge one or more reactive oxide species within the oral cavity. Reactive oxygen species (ROS) are typically highly reactive products produced during various biochemical processes, and include superoxide anions (O_2^-), hydrogen peroxide (H_2O_2), and hydroxyl radicals ($\cdot OH$). The formation of ROS

can occur as part of many cellular processes including immune cell responses, and cell injury. Increased ROS formation under pathological conditions is believed to cause cellular damage through the action of these highly reactive molecules by cross-linking proteins, mutagenizing DNA, and peroxidizing lipids. While not limiting to any theory by which the present invention is bound, it is generally believed that one mechanism by which the at least one free-B-ring flavonoid and the flavan operate is by reducing one or more ROS in the oral cavity, in addition to inhibiting specific enzymes that catalyze oral inflammatory pathways, such as and for example, the COX-1, COX-2, and 5-LO enzymes.

[0064] Other suitable anti-inflammatory agents useful for oral care active agents include oregano extract (for example, extracts from *Origanum vulgare* (commonly known as "oregano", "wild oregano", or "wild marjoram")) as disclosed in United States Patent Application Serial No. 11/256,788 to Worrell et al., filed October 24, 2005, or magnolia extract, derived from plants in the *Magnoliaceae* family, such as *Magnolia Officinalis* as described in United States Patent Application Serial No. 11/285,809 to Gaffar et al., filed November 23, 2005.

[0065] Optional exemplary antioxidants are butylated hydroxyanisole (BHA), butylated hydroxytoluene (BHT), vitamin A, carotenoids, tocopherols (vitamin E), flavonoids, polyphenols, ascorbic acid (vitamin C), herbal antioxidants, chlorophyll, melatonin, chloride, calcium, calcium oxide, calcium chloride, disodium ubiquinone (coenzyme Q₁₀), ethylhexyl gallate, hydrogen peroxide, iodine, lycopene, magnesium ascorbate, potassium sulfite, sodium bisulfite, thiolactic acid, and mixtures thereof.

[0066] In certain embodiments, the oral compositions comprise an oral care active agent that is an antibiotic, such as augmentin, amoxicillin, tetracycline, doxycycline, minocycline, metronidazole, neomycin, kanamycin and clindamycin; and mixtures thereof.

[0067] Additional optional oral care compounds that can be included as active ingredients in the oral composition include, for example, additional antibacterial agents not already discussed above, whitening agents, additional anti-caries and tartar control agents not already discussed above, periodontal actives, abrasives, breath freshening agents, malodour control agents, tooth desensitizers, salivary stimulants, whitening agents, analgesics, and combinations thereof. It is understood that while general attributes of each of the above

categories of actives may differ, there may be some common attributes and any given material may serve multiple purposes within two or more of such categories of actives.

[0068] Exemplary actives among those useful herein are disclosed in United States Patent Nos. 4,894,220 to Nabi et al., 5,288,480 to Gaffar et al., United States Patent Application Publication No. 2003/0206874 to Doyle et al., as well as in United States Patent No. 6,290,933 to Durga et al., and United States Patent No. 6,685,921 to Lawlor. Such active ingredients are well known to one of skill in the art. Preferably, such actives are selected for compatibility with the free-B-ring flavonoid/flavan mixture. Further mixtures of oral care agents, even within the same classification, are contemplated by the present invention.

[0069] Active oral care agents useful herein are optionally present in the compositions of the present invention in safe and effective amounts. A "safe and effective" amount of an active is an amount that is sufficient to have the desired therapeutic or prophylactic effect in the human or lower animal subject to whom the active is administered, without undue adverse side effects (such as toxicity, irritation, or allergic response), commensurate with a reasonable benefit/risk ratio when used in the manner of this invention. The specific safe and effective amount of the active will vary with such factors as the particular condition being treated, the physical condition of the subject, the nature of concurrent therapy (if any), the specific active used, the specific dosage form, the carrier employed, and the desired dosage regimen. Oral care agents can be present in the oral care composition at quantities of from about 0.001 to about 5% by weight of the oral composition, unless otherwise specified below.

[0070] Any suitable fluoride ion source can be present in the oral composition, such as those recited in United States Patent No. 5,080,887 to Gaffar et al. A fluoride ion source may be slightly or fully water-soluble and typically has an anti-caries function. A fluoride ion source (or any ion source) is characterized by its ability to release fluoride ions in water and by freedom from undesired reaction with other compounds of the oral composition. One or more such sources can be present. Examples of such sources are inorganic metal and/or ammonium fluoride salts and compounds, such as, for example: sodium fluoride, potassium fluoride, ammonium fluoride, calcium fluoride, cuprous fluoride, zinc fluoride, barium fluoride, sodium silica fluoride, ammonium fluorosilicate, sodium

fluorozirconate, sodium monofluorophosphate, stannous fluoride, aluminum mono- and di-fluorophosphate, and fluorinated sodium calcium pyrophosphate. The fluoride source can also be an amine fluoride, such as olaflur (N'-octadecyltrimethylendiamine-N,N,N'-tris(2-ethanol)-dihydrofluoride). In some embodiments, sodium fluoride or sodium monofluorophosphate are preferred.

[0071] The amount of fluoride ion providing source is dependent to some extent upon the type of source, its solubility, and the form of the oral composition, but it will be present in a non-toxic amount, generally of about 0.001% to about 3.0% in the oral composition. In a dentifrice composition, for example, a dental gel, toothpaste (including cream), toothpowder, or dental tablet, an amount of such source which releases up to about 5,000 ppm of F⁻ ion by weight of the preparation is considered satisfactory. Any suitable minimum amount of such source may be used, but it is preferable to employ an amount sufficient to release about 300 to 2,000 ppm, more preferably about 800 to about 1,500 ppm of fluoride ion.

[0072] In various embodiments, the oral composition comprises an oral care agent that comprises one or more stannous ion sources, which are helpful for reducing gingivitis, plaque, calculus, caries and/or sensitivity, for example. One or more such sources can be present. Suitable stannous ion sources include without limitation stannous fluoride, other stannous halides such as stannous chloride dihydrate, stannous pyrophosphate, organic stannous carboxylate salts such as stannous formate, acetate, gluconate, lactate, tartrate, oxalate, malonate and citrate, stannous ethylene glyoxide and the like. One or more stannous ion sources are optionally and illustratively present in a total amount of about 0.01% to about 10%, for example about 0.1% to about 7% or about 1% to about 5% by weight of the composition.

[0073] In certain embodiments of the oral compositions, the combination of the at least one flavonoid, at least one flavan and an oral care active agent comprising a stannous ion source provides superior anti-gingivitis efficacy. Further, the combination of the at least one free-B-ring flavonoid and the at least one flavan with the stannous ion source appears to provide improved aesthetics of the oral composition, including improved color stability. In one example, the oral composition comprises UNIVESTIN® at about 0.5%, about 0.45% stannous fluoride, and about 0.6% stannous chloride.

[0074] In various embodiments, the oral composition comprises an oral care agent that comprises one or more zinc ion sources, which can be useful, for example, as antimicrobial, anticalculus or breath-freshening agents. Suitable zinc ion sources include without limitation zinc acetate, zinc chlorite, zinc citrate, zinc gluconate, zinc glycinate, zinc oxide, zinc sulfate, sodium zinc citrate and the like. One or more zinc ion sources are optionally and illustratively present in a total amount of about 0.05% to about 3%, for example about 0.1% to about 1%, by weight of the composition.

[0075] The oral compositions of the present invention optionally comprise a saliva stimulating agent, useful for example in amelioration of dry mouth. Any orally acceptable saliva stimulating agent can be used, including without limitation, food acids such as citric, lactic, maleic, succinic, ascorbic, adipic, fumaric and tartaric acids, and mixtures thereof. One or more saliva stimulating agents are optionally present in a saliva stimulating effective total amount.

[0076] The compositions of the present invention optionally comprise an H₂ histamine receptor antagonist. H₂ antagonists useful herein include cimetidine, etintidine, ranitidine, ICIA-5165, tiotidine, ORF-17578, lupitidine, donetidine, famotidine, roxatidine, pifatidine, lamtidine, BL-6548, BMY-25271, zaltidine, nizatidine, mifentidine, BMY-52368, SKF-94482, BL-6341A, ICI-162846, ramixotidine, Wy-45727, SR-58042, BMY-25405, loxtidine, DA-4634, bisfentidine, sufotidine, ebrotidine, HE-30-256, D-16637, FRG-8813, FRG-8701, impromidine, L-643728, HB-408.4, and mixtures thereof.

[0077] The compositions of the present invention optionally comprise a desensitizing agent. Desensitizing agents useful herein include potassium citrate, potassium chloride, potassium tartrate, potassium bicarbonate, potassium oxalate, potassium nitrate, strontium salts, and mixtures thereof. Alternatively or in addition, a local or systemic analgesic such as aspirin, codeine, acetaminophen, sodium salicylate or triethanolamine salicylate can be used.

[0078] The oral compositions optionally comprise a nutrient. Suitable nutrients include vitamins, minerals, amino acids, and mixtures thereof. Vitamins include Vitamins C and D, thiamine, riboflavin, calcium pantothenate, niacin, folic acid, nicotinamide, pyridoxine, cyanocobalamin, para-aminobenzoic acid, bioflavonoids, and mixtures thereof. Nutritional supplements include amino acids (such as L-tryptophane, L-lysine, methionine,

threonine, levocarnitine and L-carnitine), lipotropics (such as choline, inositol, betaine, and linoleic acid), fish oil (including components thereof such as omega-3 (N-3) polyunsaturated fatty acids, eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid), and mixtures thereof.

[0079] The oral composition can also include at least one anticalculus active agent, such as one or more of the anticalculus agents recited in United States Patent No. 5,292,526 to Gaffar et al. In various embodiments, the composition includes one or more anticalculus polyphosphates. The oral composition can include at least one wholly or partially neutralized alkali metal or ammonium triphosphate or hexametaphosphate salt present in the oral composition at an effective anticalculus amount. The oral composition can also include at least one water soluble, linear, molecularly dehydrated polyphosphate salt effective in an anticalculus amount. The oral composition can also include a mixture of potassium and sodium salts at least one of which is present in an effective anticalculus amount as a polyphosphate anticalculus agent.

[0080] The anticalculus composition can also contain an effective anticalculus amount of linear molecularly dehydrated polyphosphate salt anticalculus agent present in a mixture of sodium and potassium salts. The ratio of potassium to sodium in the composition can be in the range of about 3:1, for example. The polyphosphate can be present in the oral composition in various amounts. An example of an oral composition comprises an oral care active agent, where the weight ratio of polyphosphate ion to an oral care agent ranges from in excess of about 0.7:1 to less than about 4:1, or wherein the weight ratio of the efficacy-enhancing agent to the polyphosphate ion ranges from about 1:6 to about 2.7:1, or wherein the weight ratio of the efficacy-enhancing agent to the polyphosphate ranges from about 1:6 to about 2.7:1. Other useful anticalculus agents include polycarboxylate polymers and polyvinyl methyl ether/maleic anhydride (PVME/MA) copolymers, such as GANTREZ®, discussed above in the context of a bioavailability-enhancing agent.

[0081] In order to optimize the anticalculus effectiveness of the oral composition, inhibitors against enzymatic hydrolysis of the polyphosphate are desirably present. Such agents are a fluoride ion source sufficient to supply 25 ppm to 5,000 ppm or 25 ppm to 2,000 ppm of fluoride ions at an amount of about 0.01% to about 5% by weight, and 0% to 3% of a synthetic anionic polymeric polycarboxylate having a molecular weight of about 1,000 to about 1,000,000, preferably about 30,000 to about 500,000.

[0082] When the oral composition is made by initially dissolving a polyphosphate and an optional oral care antibacterial agent in a humectant and surface active agent and incrementally adding the bioavailability-enhancing agent to the resulting oral composition, especially where the efficacy-enhancing agent is a polymeric polycarboxylate such as GANTREZ®, the solution becomes clear and may be characterized as a "microemulsion." As the amount of bioavailability-enhancing agent therein increases such that the complete oral composition contains at least about 2.2% by weight thereof, the solution becomes cloudy and may be characterized as a "macroemulsion." In such "macroemulsion" type compositions, the anti-plaque effect of the optional antibacterial agent appears to be optimized.

[0083] The compositions of the present invention optionally comprise an abrasive. In various embodiments, an abrasive is useful for example as a polishing agent. Any orally acceptable abrasive can be used, but type, fineness (particle size) and amount of abrasive should be selected so that tooth enamel is not excessively abraded in normal use of the composition. Suitable abrasives include silica, for example in the form of silica gel, hydrated silica or precipitated silica, alumina, insoluble phosphates, calcium carbonate, resinous abrasives such as urea-formaldehyde condensation products, and mixtures thereof. Among insoluble phosphates useful as abrasives are water-insoluble orthophosphates, polymetaphosphates and pyrophosphates. Illustrative examples of these include dicalcium orthophosphate dihydrate, calcium pyrophosphate, β -calcium pyrophosphate, tricalcium phosphate, calcium polymetaphosphate, and insoluble sodium polymetaphosphate. One or more abrasives are optionally present in an abrasive-effective total amount, typically about 5% to about 70%, for example about 10% to about 50% or about 15% to about 30% by weight of the composition. Average particle size of an abrasive, if present, is generally about 0.1 μm to about 30 μm , for example about 1 μm to about 20 μm , or about 5 μm to about 15 μm .

[0084] In certain embodiments, the oral care active agent of the oral composition comprises any of the following exemplary additional oral care active agents not previously discussed above, including α -ionone, grapeseed extract; thymol, eugenol, menthol, geraniol, carvacrol, citral, eucalyptol, 8-hydroxyquinoline and salts, copper (II) compounds such as copper (II) chloride, fluoride, sulfate and hydroxide, phthalic acid and salts thereof such as

magnesium monopotassium phthalate, sanguinarine, salicylanilide, halogenated salicylanilides, domiphen bromide, sulfonamides, and piperidino derivatives such as delmopinol and octapinol.

[0085] The oral compositions comprise an orally acceptable vehicle or carrier. The carrier can be a liquid, semi-solid, or solid phase, in the form of a mouth rinse, dentifrice (including toothpastes, toothpowders, and prophylaxis pastes), confectionaries (including lozenges and gum), medicament, film, or any other form known to one of skill in the art. Selection of specific carrier components is dependant on the desired product form.

[0086] The oral composition of the present invention can be made by any of the methods known in the art for combining ingredients to make oral care compositions. Examples of methods that can be used are set forth in: United States Patent No. 6,403,059 to Martin et al.; Clinical Pharmacology for Dental Professionals (Mosby-Year Book, Inc., 3rd ed. 1989); Mosby's Dental Hygiene: Concepts, Cases and Competencies, (Daniel, Susan J., Harfst, and Sherry A. eds., Elsevier Science Health Science Div. 2002); and Ernest W. Flick, Cosmetic and Toiletry Formulations, 2nd ed.).

[0087] Conventional ingredients that can be used to form the carriers listed above are well known to the skilled artisan. Any suitable orally acceptable vehicle can be used, such as those described in United States Patent No. 4,894,220 to Nabi et al. As recognized by one of skill in the art, the oral compositions optionally include other materials in addition to those components previously described, including for example, surface active agents, such as surfactants, emulsifiers, and foam modulators, viscosity modifiers and thickeners, humectants, diluents, additional pH modifying agents, emollients, moisturizers, mouth feel agents, sweetening agents, flavor agents, colorants, preservatives, solvents, such as water, and combinations thereof. It is understood that while general attributes of each of the above categories of materials may differ, there may be some common attributes and any given material may serve multiple purposes within two or more of such categories of materials. Preferably, such carrier materials are selected for compatibility and stability with all of the constituents of the active ingredient, including free-B-ring flavonoid(s) and flavan(s) and the optional one or more oral care active agent compounds selected for the oral composition. Further, as described previously above, the carrier ingredient may also serve as a

bioavailability-enhancing agent, either as an efficacy-enhancing agent or a solubilizing agent for the active ingredients.

[0088] Typical useful surface active agents are disclosed above in the context of the bioavailability-enhancing agent that includes a solubilizing agent. Surface active agents generally are an important aspect of the oral composition, as they can function as surfactants, emulsifiers, foam modulators, and/or active ingredient dispersion agents. Their selection for compatibility with the active ingredient constituents is important. For example, in embodiments where the oral composition has an active ingredient comprising a cationic active oral care agent, it is preferred that the carrier comprises surfactants that are not strongly anionic, as such anionic compounds can bind to the cationic active ingredient potentially reducing its bioavailability. Suitable surface active agents, include those that were discussed in the context of the bioavailability/solubility enhancing agent above, are those which are reasonably stable and foam throughout a wide pH range. In certain embodiments, one or more surface active agents are present in the oral composition in the range from about 0.001% to about 5%, preferably from about 0.5% to about 2.5%.

[0089] The oral composition can also include a thickening agent. Any suitable thickening agent well known to those of skill in the art can be used, such as those disclosed in United States Patent Nos. 6,692,726 to Morgan et al. and 6,696,047 to Scott et al. One or more thickening agents are optionally present in a total amount of about 0.01% to about 15%, for example, about 0.1% to about 10% or about 0.2% to about 5% by weight of the oral composition

[0090] In embodiments where the oral composition is in the form of a mouthrinse, an exemplary carrier is substantially liquid. The term "mouthrinse" includes washes, sprays, rinses, irrigants, and the like. In such a preparation the orally acceptable carrier typically has an aqueous phase comprising either water, or a water and alcohol mixture. Further, in various embodiments, the oral carrier typically has a humectant, surfactant, a pH buffering agent, and a sweetening and/or flavoring agent (such as those described previously above).

[0091] For example, a mouthrinse vehicle can be a water-alcohol mixture. Generally, the weight ratio of water to alcohol is in the range of from about 1:1 to about 20:1, preferably about 3:1 to 10:1 and more preferably about 4:1 to about 6:1. The total amount of

water-alcohol mixture in, for example, a mouthwash is typically in the range of from about 70 to about 99.9% by weight. The alcohol is preferably non-toxic, such as ethanol or isopropanol. A humectant, such as glycerine, sorbitol, or xylitol may be present in an amount of about 10-30% by weight. The oral composition may contain water at about 5% to about 30% by weight. Liquid oral compositions typically contain about 50-85% of water, may contain about 0.5-20% by weight of alcohol and may also contain about 10-40% by weight of humectant, such as glycerine, sorbitol, and/or xylitol. Some materials are commercially available in aqueous solutions, such as sorbitol that is provided in 70% aqueous solution. Ethanol is one preferred non-toxic alcohol. It is believed that alcohol assists in dissolving the water-insoluble oral care agents, as well as the mixture of free-B-ring flavonoids and flavans, in essence performing as a solubilizing agent.

[0092] In embodiments where an oral composition is in the form of a confectionary, an exemplary carrier is substantially solid or semi-solid. Confectionary carriers are well known in the art. For a lozenge, the carrier typically comprises a lozenge base material (for example, comprising a non-cariogenic polyol and/or starch/sugar derivative), an emulsifier, a lubricant, a flavoring agent, a thickener, and optionally a coating material. Chewing gum carriers generally have a chewing gum base, one or more plasticizing agents, a sweetening agent, and a flavoring agent.

[0093] In embodiments where an oral composition is in the form of a film, an exemplary carrier is substantially solid or semi-solid. Generally, such film carriers comprise a water soluble or dispersible film forming agent, such as a hydrophilic polymer. Optionally, the film carrier may also comprise hydrophobic film forming polymers, either as a removable backing layer, or mixed with a hydrophilic film forming polymer. Film carriers optionally comprise plasticizers, surface active agents, fillers, bulking agents, and viscosity modifying agents.

[0094] In embodiments where an oral composition is in the form of a dentifrice, an exemplary carrier is substantially semi-solid or a solid. Dentifrices typically contain surface active agents, humectants, viscosity modifying agents and/or thickeners, abrasives, solvents, such as water, flavoring agents, and sweetening agents.

[0095] In one example of a dentifrice, the carrier comprises a water-phase and humectant. For certain dentifrices, the water and humectant liquid phase comprise at least

9449

about 10% by weight of the oral composition. Moreover, preferably a humectant comprises propylene glycol, which serves as a bioavailability-enhancing agent, namely a solubilizing agent that helps to solubilize the free-B-ring flavonoid/flavan mixture (and any substantially water-insoluble oral care agents). In certain embodiments, the remainder of the humectant is preferably glycerine and/or sorbitol and/or xylitol. Water is typically present in amount of at least about 3% by weight; and glycerine and/or sorbitol and/or xylitol typically total about 6.5-75% by weight of the oral preparation, more typically about 10-75%, and, together with the solubilizing humectant, the humectant components typically amount to about 7-80% by weight of the oral preparation. Further, certain ingredients, are commercially provided in aqueous solutions (for example, sorbitol is a 70% aqueous solution). Where the composition contains a substantially water insoluble non-ionic antibacterial oral care agent, the composition has a minimal amount of polyethylene glycol, particularly of average molecular weight of 600 or more, since polyethylene glycol is believed to inhibit the antibacterial activity of certain noncationic antibacterial agent, even when another component, such as, propylene glycol is present to effect its solubilization.

[0096] In embodiments where an oral composition is in the form of a medicament, such as a non-abrasive gel or ointment, it can be applied to the gingival sulcus or margin and can be used in conjunction with wound dressings, gauze, films, and the like. Such gels may include both aqueous and non-aqueous gels. Aqueous gels generally comprise a polymer base, a thickener, a humectant, a flavoring agent, a sweetening agent, and a solvent, typically including water.

[0097] The present invention provides for methods and processes of using the oral compositions of the present invention to treat and inhibit oral conditions, such as oral inflammatory conditions, dental plaque, and dental calculus, all of which can lead to gingivitis and/or periodontitis. Further, the present invention provides for commercial packaging to distribute and store the oral compositions.

[0098] The oral compositions can be applied to the subject in any suitable manner, as is known in the art. For example, the oral compositions can be applied to the subject's oral cavity using a suitable applicator or delivery device, such as a brush, dental strip, film, syringe, tape, pill, or any other applicator or delivery device that is known in the art. The compositions can be used in prophylactic methods and processes to promote and

maintain oral health, appearance, and breath freshness. The oral compositions can be repeatedly applied to the subject over a number of days according to a particular treatment schedule to treat and/or inhibit oral inflammatory conditions, dental plaque, or dental calculus. Instructions setting forth the treatment schedule can be provided in the commercial packaging.

[0099] The present invention is further illustrated through the following non-limiting example(s).

Example 1

Dentifrice compositions of the present invention are made by combining the following ingredients as detailed in Tables 1 and 2:

Table 1

INGREDIENTS	DENTIFRICE 1	DENTIFRICE 2
Sorbitol (70% Aqueous Solution)	20.85	20.85
Silica Abrasive	20	20
Glycerin	20	20
Water	15.41	15.11
GANTREZ®	15	15
Sodium Lauryl Sulfate	1.5	1.5
Amorphous Silica	1.5	1.5
Sodium Hydroxide	1.2	1.2
Sodium CMC	1.1	1.1
Flavor	1	1
Propylene Glycol	0.5	0.5
Titanium Dioxide	0.5	0.5
Carrageenan	0.4	0.4
Sodium Saccharin	0.3	0.3
Sodium Fluoride	0.24	0.24
triclosan	0	0.3
UNIVESTIN®	0.5	0.5

46

Table 2

INGREDIENTS	DENTIFRICE 3	DENTIFRICE 4	DENTIFRICE 5	DENTIFRICE 6	DENTIFRICE 7	DENTIFRICE 8
Propylene Glycol	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
UNIVESTIN	0.5	0.5	0.5	---	0.5	0.5
Anhydrous Citric Acid	---	0.6	---	---	---	---
Trisodium Citrate Dihydrate	---	3.0	---	---	---	---
Sodium Fluoride	0.243	---	0.243	0.243	0.243	---
Sodium Monofluorophosphate	---	---	---	---	---	0.243
Stannous Fluoride	---	0.454	---	---	---	---
Stannous Chloride	---	1.5	0.2	0.2	0.2	0.2
Glycerin	20.0	21.65	20.0	20.0	20.0	20.0
Sodium CMC	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
Iota Carrageenan	0.4	---	0.4	0.4	0.4	0.4
Sorbitol	20.85	20.85	20.85	20.85	20.85	20.85
Sodium Saccharin	0.3	0.5	0.3	0.3	0.3	0.3
Tetrasodium Pyrophosphate	---	2	---	---	---	---
Titanium Dioxide	---	0.5	---	0.5	0.5	0.5
Sodium Hydroxide	1.2	q.s.*	1.2	1.2	1.2	1.2
GANTREZ®	---	---	---	2.0	2.0	2.0
ZEODENT® 115-Abrasive	10	10	10	20	20	20
SYLODENT® XWA650-High Cleaning Silica	10	10	10	---	---	---
ZEODENT® 165-Thickener	1.5	3.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Flavor	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
triclosan	---	---	---	0.3	0.3	0.3
Sodium Lauryl Sulfate	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Water	Balance	Balance	Balance	Balance	Balance	Balance

*Quantity sufficient to establish a pH of between about 5 -- 8.

The resulting dentifrice can be applied with a brush or other applicator to the oral surfaces.

[00100] 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.

~~47~~ 47

CLAIMS

We claim:

1. An oral composition comprising:
a free-B-ring flavonoid;
a flavan; and
a bioavailability-enhancing agent for the flavonoid and/or the flavan.
2. The composition according to claim 1, wherein the bioavailability-enhancing agent is at least one of a solubilizing agent and an efficacy-enhancing agent.
3. The composition according to claim 2, wherein the bioavailability-enhancing agent comprises the efficacy-enhancing agent that is an anionic polymer or co-polymer comprising a delivery-enhancing group and a retention-enhancing group, wherein the delivery-enhancing group enhances delivery of the flavonoid and the flavan to oral tissue and the retention-enhancing group enhances retention of the flavonoid and the flavan by oral tissue.
4. The composition according to claim 2, wherein the bioavailability-enhancing agent comprises the solubilizing agent that is selected from an ether, a ketone, a glycol, a fat, an oil, a lipid, a surfactant, an alcohol, a humectant, a pyrrolidone, a polypyrrolidone, and mixtures thereof.
5. The composition according to claim 1, wherein the bioavailability-enhancing agent is selected from a polymeric polycarboxylate having an average molecular weight of about 100 to about 5,000,000 and an anionic polymeric phosphonate polymer having an average molecular weight of about 100 to about 1,000,000.
6. The composition according to claim 1, wherein the bioavailability-enhancing agent comprises an anionic copolymer of maleic acid or anhydride with another ethylenically unsaturated polymerizable monomer.

7. The composition according to claim 1, further comprising an oral care active agent that is selected from the group consisting of: an antibacterial agent, an antimicrobial agent, an anti-caries agent, an anti-tartar agent, an anti-attachment agent, a biofilm disruption agent, an anti-inflammatory agent, an antibiotic, and mixtures thereof.

8. The composition according to claim 1, further comprising an oral care active agent that comprises a non-ionic compound.

9. The composition according to claim 1, further comprising an oral care active agent that comprises 2',4,4'-trichloro-2-hydroxy-diphenyl ether (triclosan).

10. The composition according to claim 1, further comprising an oral care active agent that comprises an active compound selected from the group consisting of: benzethonium chloride, octenidine, hexetidine, hexamidine, cetyl pyridinium chloride, chlorhexidine, alexidine, N^α-cocoyl-L-arginine methyl ester, N^α-cocoyl-L-arginine ethyl ester, N^α-cocoyl-L-arginine propyl ester, N^α-stearoyl-L-arginine methyl ester, N^α-stearoyl-L-arginine ethyl ester, N^α-lauroyl arginine ethyl ester, 2',4,4'-trichloro-2-hydroxy-diphenyl ether (triclosan), stannous ion source, fluoride ion source, zinc ion source, salts and mixtures thereof.

11. The composition according to claim 1, wherein the free-B-ring flavonoid and the flavan are present respectively in an amount of about 0.001% to about 5% by weight of the composition.

12. An oral composition comprising:
a free-B-ring flavonoid;
a flavan; and
a bioavailability-enhancing agent for the flavonoid and/or the flavan; and
a non-ionic antibacterial agent.

13. The composition according to claim 12, wherein the non-ionic antibacterial agent comprises 2',4,4'-trichloro-2-hydroxy-diphenyl ether (triclosan).
14. The composition according to claim 12, wherein the bioavailability-enhancing agent is at least one of a solubilizing agent and an efficacy-enhancing agent.
15. The composition according to claim 14, wherein the bioavailability-enhancing agent comprises the efficacy-enhancing agent that is an anionic polymer or co-polymer comprising a delivery-enhancing group and a retention-enhancing group, wherein the delivery-enhancing group enhances delivery of the flavonoid and the flavan to oral tissue and the retention-enhancing group enhances retention of the flavonoid and the flavan by oral tissue.
16. The composition according to claim 14, wherein the bioavailability-enhancing agent comprises the solubilizing agent that is selected from an ether, a ketone, a glycol, a fat, an oil, a lipid, a surfactant, an alcohol, a humectant, a pyrrolidone, a polypyrrolidone, and mixtures thereof.
17. The composition according to claim 12, wherein the bioavailability-enhancing agent is selected from a polymeric polycarboxylate having an average molecular weight of about 100 to about 5,000,000 and an anionic polymeric phosphonate polymer having an average molecular weight of about 100 to about 1,000,000.
18. The composition according to claim 12, further comprising an oral care active agent selected from the group consisting of: an antibacterial agent, an antimicrobial agent, an anti-caries agent, an anti-tartar agent, an anti-attachment agent, a biofilm disruption agent, an anti-inflammatory agent, an antibiotic, and mixtures thereof.
19. The composition according to claim 12, further comprising an oral care active agent is selected from the group consisting of benzethonium chloride, octenidine, hexetidine,

hexamidine, cetyl pyridinium chloride, chlorhexidine, alexidine, N^α-cocoyl-L-arginine methyl ester, N^α-cocoyl-L-arginine ethyl ester, N^α-cocoyl-L-arginine propyl ester, N^α-stearoyl-L-arginine methyl ester, N^α-stearoyl-L-arginine ethyl ester, N^α-lauroyl arginine ethyl ester, stannous ion source, fluoride ion source, zinc ion source, salts and mixtures thereof.

20. The composition according to claim 12, wherein the free-B-ring flavonoid and the flavan are present respectively in an amount of about 0.001% to about 5% by weight of the composition.

21. An oral composition comprising:
a free-B-ring flavonoid;
a flavan; and
an oral care active agent.

22. The composition according to claim 21, wherein the free-B-ring flavonoid and the flavan are present respectively in an amount of about 0.001% to about 5% by weight of the composition.

23. The composition according to claim 21, wherein the oral composition comprises the oral care active compound present in an amount of about 0.001 to about 5% by weight.

24. The composition according to claim 21, wherein the oral care active agent is selected from the group consisting of: an antibacterial agent, an antimicrobial agent, an anti-caries agent, an anti-tartar agent, an anti-attachment agent, a biofilm disruption agent, an anti-inflammatory agent, an antibiotic, and mixtures thereof.

25. The composition according to claim 21, wherein the oral care active agent comprises a non-ionic compound.

26. The composition according to claim 25, wherein the oral care active agent comprises 2',4,4'-trichloro-2-hydroxy-diphenyl ether (triclosan).

27. The composition according to claim 21, wherein the oral care active agent comprises a cationic active ingredient selected from the group consisting of: benzethonium chloride, octenidine, hexetidine, hexamidine, cetyl pyridinium chloride, chlorhexidine, alexidine, N^α-cocoyl-L-arginine methyl ester, N^α-cocoyl-L-arginine ethyl ester, N^α-cocoyl-L-arginine propyl ester, N^α-stearoyl-L-arginine methyl ester, N^α-stearoyl-L-arginine ethyl ester, N^α-lauroyl arginine ethyl ester, 2',4,4'-trichloro-2-hydroxy-diphenyl ether (triclosan), stannous ion source, fluoride ion source, zinc ion source, salts and mixtures thereof.

28. The composition according to claim 21, further comprising a bioavailability-enhancing agent for the flavonoid and/or the flavan.

29. The composition according to claim 28, wherein the bioavailability-enhancing agent is at least one of a solubilizing agent and an efficacy-enhancing agent.

30. The composition according to claim 28, wherein the bioavailability-enhancing agent is one or more of: the efficacy-enhancing agent that is an anionic polymer or co-polymer comprising a delivery-enhancing group and a retention-enhancing group, wherein the delivery-enhancing group enhances delivery of the flavonoid and the flavan to oral tissue and the retention-enhancing group enhances retention of the flavonoid and the flavan by oral tissue; and the solubilizing agent that is selected from an ether, a ketone, a glycol, a fat, an oil, a lipid, a surfactant, an alcohol, a humectant, a pyrrolidone, a polypyrrolidone, and mixtures thereof.

31. The composition according to claim 28, wherein the bioavailability-enhancing agent is selected from a polymeric polycarboxylate having an average molecular weight of about 100 to about 5,000,000 and an anionic polymeric phosphonate polymer having an average molecular weight of about 100 to about 1,000,000.

32. An oral composition comprising:
a free-B-ring flavonoid;
a flavan; and
an oral care active agent comprising a stannous ion source.
33. The composition according to claim 32, wherein the stannous ions are present in an amount of about 0.1 to about 10% by weight of the composition.
34. The composition according to claim 32, wherein the stannous ion source is selected from the group consisting of: stannous fluoride, stannous chloride, stannous pyrophosphate, stannous formate, stannous acetate, stannous gluconate, stannous lactate, stannous tartrate, stannous oxalate, stannous malonate, stannous citrate, stannous ethylene glyoxide, and mixtures thereof.
35. The composition according to claim 32, further comprising one or more of a fluoride ion source and a zinc ion source.
36. The composition according to claim 32, further comprising an additional oral care active agent.
37. The composition according to claim 36, wherein the additional oral care active agent is selected from the group consisting of: an antibacterial agent, an antimicrobial agent, an anti-caries agent, an anti-tartar agent, an anti-attachment agent, a biofilm disruption agent, an anti-inflammatory agent, an antibiotic, and mixtures thereof.
38. The composition according to claim 32, further comprising a bioavailability-enhancing agent for the flavonoid and/or the flavan comprising at least one of: an efficacy-enhancing agent and a solubilizing agent.
39. The composition according to claim 32 further comprising a carrier including a colorant, wherein the stannous ion source promotes color stability of the oral composition.

40. An oral composition comprising:
a free-B-ring flavonoid;
a flavan; and
an oral care active agent comprising a cationic compound.

41. The composition according to claim 40, wherein the cationic compound is selected from the group consisting of: benzethonium chloride, octenidine, hexetidine, hexamidine, cetyl pyridinium chloride, chlorhexidine, alexidine, N^α-cocoyl-L-arginine methyl ester, N^α-cocoyl-L-arginine ethyl ester, N^α-cocoyl-L-arginine propyl ester, N^α-stearoyl-L-arginine methyl ester, N^α-stearoyl-L-arginine ethyl ester, N^α-lauroyl arginine ethyl ester, salts and mixtures thereof.

42. The composition according to claim 40, wherein the oral care active agent comprises ethyl lauroyl arginine hydrochloride (ELAH).

43. The composition according to claim 40, further comprising a bioavailability-enhancing agent for the flavonoid and/or the flavan comprising at least one of: an efficacy-enhancing agent and a solubilizing agent.

44. A method for inhibiting and/or treating an oral inflammatory condition in a mammalian subject comprising administering to the oral cavity of the subject an effective amount of an oral composition comprising a free-B-ring flavonoid, a flavan, and a bioavailability-enhancing agent for increasing the bioavailability of the flavonoid and/or the flavan in the oral tissue in the oral cavity.

45. The method according to claim 44, wherein the free-B-ring flavonoid and the flavan are present respectively in an amount of about 0.001% to about 5% by weight of the composition.

46. The method according to claim 44, wherein the bioavailability-enhancing agent is selected from a polymeric polycarboxylate having an average molecular weight of about 100 to about 5,000,000 and an anionic polymeric phosphonate polymer having an average molecular weight of about 100 to about 1,000,000.

47. The method according to claim 44, wherein the composition further comprises an oral care active agent selected from the group consisting of: an antibacterial agent, an antimicrobial agent, an anti-caries agent, an anti-tartar agent, an anti-attachment agent, a biofilm disruption agent, an anti-inflammatory agent, an antibiotic, and mixtures thereof.

TÍTULO DE LA INVENCION**COMPOSICIONES PARA EL CUIDADO ORAL QUE CONTIENEN FLAVONOIDES Y FLAVANOS****REFERENCIA CRUZADA CON LAS SOLICITUDES RELACIONADAS**

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad de la Patente Provisional de los Estados Unidos de América Solicitud Serie N ° 60/639.331, presentada el 22 de Diciembre de 2004, cuyos contenidos se incorporan en la presente en su totalidad en carácter de referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La inflamación oral está asociada con las condiciones orales comunes, incluyendo la periodontitis, por ejemplo. La gingivitis es la etapa inicial de la enfermedad de las encías. Una causa de la gingivitis es la placa, que es una película de bacterias sin color, pegajosa, suave que se forma sobre los dientes y las encías. La placa, si se deja sin tratar, produce toxinas que pueden inflamar o infectar el tejido de las encías para causar la gingivitis. La gingivitis no tratada puede eventualmente esparcirse desde las encías hasta los ligamentos y al hueso que soportan los dientes, y puede causar la periodontitis. A la vez que existe una variedad de diferentes tratamientos para prevenir y suprimir las condiciones inflamatorias, los mencionados tratamientos son sujetos a mejora.

BREVE SÍNTESIS DE LA INVENCION

[0003] En varias formas de realización, la invención proporciona una composición oral que comprende un flavonoide de anillo-B-libre y un flavano. Además, la composición comprende un agente que realza la biodisponibilidad para el flavonoide y/o el flavano.

[0004] En varias formas de realización, la composición oral comprende un flavonoide de anillo-B-libre y un flavano, y opcionalmente, un agente activo para el cuidado oral.

[0005] En determinadas formas de realización, una composición oral comprende un flavonoide de anillo-B-libre y un flavano, un agente que realza la biodisponibilidad para el flavonoide y/o el flavano: y un agente anti bacteriano no iónico.

[0006] En otras formas de realización, una composición oral comprende un flavonoide de anillo-B libre, un flavano y un agente activo para el cuidado oral que comprende un compuesto catiónico.

[0007] En aún otras formas de realización, una composición oral comprende un flavonoide de anillo-B libre, un flavano y un agente activo para el cuidado oral que comprende una fuente de ion estannoso.

[0008] Se proporcionan de igual modo, métodos para inhibir y/o tratar una condición inflamatoria oral en un sujeto mamífero. En varias formas de realización, el método comprende la

SA 37

administración a la cavidad oral del sujeto de una cantidad efectiva de una composición oral que comprende un flavonoide de anillo-B libre, un flavano, y un agente que realza la bio disponibilidad para incrementar la bio disponibilidad del flavonoide o del flavano en el tejido oral en la cavidad oral.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0009] Se ha descubierto que las composiciones y los métodos de esta invención brindan beneficios que incluyen una o más de la eficacia realzada en el tratamiento de las condiciones inflamatorias orales, la eficacia realzada en la inhibición de las condiciones inflamatorias, y los efectos laterales reducidos.

[0010] Las composiciones orales, de acuerdo con la presente invención incluyen uno o más flavonoides de anillo-B libre y uno o más flavanos. En diversas formas de realización, las mencionadas composiciones para la administración oral tópica (o inyectable) proporcionan una reducción de la inflamación oral. El término superficie oral y tejido oral abarca los tejidos duros y blandos dentro de la cavidad oral. Los tejidos duros incluyen los dientes, el soporte periodontal, y similares. Los tejidos blandos comprenden las encías, la lengua, las superficies de la cavidad bucal y similares.

[0011] La presente invención proporciona composiciones para el cuidado oral y métodos para la administración o la aplicación a, o el uso con, sujetos mamíferos, tales como un ser humano o un animal.

[0012] La presente invención, en varias formas de realización, proporciona composiciones orales para el tratamiento y/o la inhibición de diversas condiciones inflamatorias orales, tales como la gingivitis, la periodontitis, el lichen planus, el síndrome de Sjögren, etcétera. Las composiciones orales pueden encontrarse presentes en varias formas diferentes. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser por lo menos una de un dentífrico, pasta, gel, polvo, enjuague bucal, lavados bucales, endurecedor de dientes, película oral, composición contra el cálculo, película, suspensión, solución inyectable y pastillas.

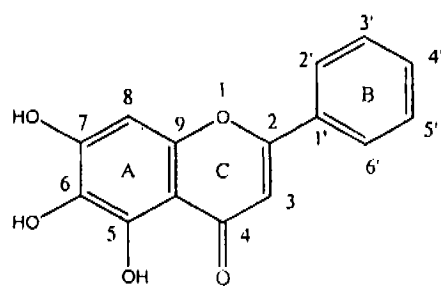
[0013] En varias formas de realización, la composición oral comprende por lo menos un flavonoide de anillo-B libre y por lo menos, un flavano. La composición oral con preferencia, incluye de igual modo, un agente que realza la bio disponibilidad. Es posible incluir de manera opcional, por lo menos un agente activo para el cuidado oral. El "agente realzador de la biodisponibilidad" se refiere a uno o más constituyentes que se encuentran presentes en la composición oral que mejoran el grado en el que un compuesto activo para el cuidado oral u otra sustancia se vuelve disponible para el tejido meta después de la administración a la cavidad oral. En varias formas de realización, el agente realizador de la bio disponibilidad mejora la disponibilidad del flavano y del flavonoide al tejido oral meta. Con preferencia, el agente realzador de la biodisponibilidad mejora la disponibilidad, tanto del flavano, como del flavonoide de las composiciones orales de diversas

SA 59

formas de realización de la presente invención a las superficies orales. El flavano y el flavonoide de anillo-B libre, tienden a ser el lipofílicos y el agente realizador de la bio disponibilidad mejorar la eficacia del tejido ascendente y/ o la eficacia del activo en la superficie oral, a uno en el medio ambiente relativamente acuoso de la cavidad oral. El agente realizador de la biodisponibilidad es con preferencia por lo menos uno de los agentes de solubilización y un agente realizador de la eficacia.

[0014] El flavonoide de anillo-B libre y el flavano, o los flavonoides de anillo-B libre y los flavanos, son ambos un tipo de flavonoides. Los flavonoides constituyen una clase de compuestos que por lo general se encuentran en las plantas que tienen la estructura general de esqueleto del patrón C6- C3- C6 e incluyen los compuestos tales como los flavones, flavanos, flavonoles, isoflavones, dihidroflavonoles y derivados de los mismos.

[0015] El flavonoide de anillo-B libre y el flavano constituyen un grupo de flavonoides de por lo general contienen un grupo de doble enlace 2,3 y/ o hasta 4-oxo en el "anillo-C" del compuesto, de la manera como se muestra en la estructura más adelante, pero por lo general tienen grupos no sustitutivos en el anillo -B aromático.



[0016] Los flavanos que incluyen flavonoles tienen un grupo de doble enlace 2,3 y por lo general, carecen de un grupo 4-oxo (en el anillo-C). Comúnmente, se producen los flavanos del tipo flavanol que tienen substituyentes hidroxilos del anillo-B; ejemplos de estos incluyen flavano-3'-oles y flavano-3',4 dioles. Los flavonoides de anillo-B libres pueden ser aislados a partir de una variedad de plantas diferentes que incluyen, pero no se limitan a los tallos, corteza de los tallos, vástagos, tubérculos, raíces, cáscara de las raíces, brotes jóvenes, tejidos, semillas, rizomas, flores, y otros órganos reproductivos, hojas y otras partes aéreas. Por ejemplo, en diversas formas de realización, los flavonoides de anillo-B libre son aislados a partir de plantas taxáceas que se describen en la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de América N ° 2003/0216481 otorgada a Jia. Todas las referencias citadas en la presente especificación son incorporadas a la presente en carácter de referencia en su totalidad, respectivamente.

[0017] En varias formas de realización, los flavonoides de anillo-B libre son aislados a partir de las plantas de la familia *Lamiaceae*. En varias formas de realización, los flavonoides de Anillo-B-libre

85459

son aislados a partir de las plantas de la sub familia de las *Scutellarioideae*. En varias formas de realización, los flavonoides de anillo-B libre y flavanos son aislados a partir de las plantas de las especies *Scutellaria baicalensis*. La planta medicinal *Scutellaria baicalensis* proveniente de China contiene cantidades significativas de flavonoides de anillo-B libre, que incluye baicalein, baicalin, wogonin, y baicalenoside. Se ha mostrado que las composiciones que contienen flavonoides de anillo-B libre inhiben la actividad de la enzima ciclooxygenasa COX-2, *inter alia*.

[0018] Los flavanos son una clase específica de flavonoides que pueden ser aislados a partir de una variedad de diferentes partes de plantas, que incluyen, pero que no se limitan a los tallos, corteza de los tallos, troncos, corteza de los troncos, vástagos, tubérculos, raíces, cáscara de raíces, brotes jóvenes, tejidos, semillas, rizomas, flores y otros órganos reproductores, hojas y otras partes aéreas. En varias formas de realización, los flavanos pueden ser aislados a partir de las plantas taxáceas que se describen en la publicación de la solicitud de patente de los Estados Unidos de América núm. 2003/0216481, otorgada a Jia. En varias formas de realización, los flavanos pueden ser aislados a partir de las plantas de la familia de *Fabaceae*. En varias formas de realización, los flavanos pueden ser aislados a partir de las plantas de la sub familia de *Mimosoideae*. En varias formas de realización, los flavanos pueden ser aislados a partir de las plantas de la tribu de las *Acacia catechu*.

[0019] Un ejemplo de flavano es el *Catechin* que se encuentra de manera extensiva en las muestras de *Acacia Catechin*, tanto sola como en conjunto con los flavonoides de actividad antiviral y antioxidante que se encuentran en el té. De igual modo se ha demostrado que el Catechin inhibe la actividad, tanto de las enzimas COX-1 como de las enzimas COX-2.

[0020] Los flavonoides de anillo-B libres y los flavanos pueden ser extraídos a partir de tejidos de las plantas citadas con anterioridad, y de cualquier otra planta adecuada, utilizando cualquier técnica de extracción adecuada que se utiliza por lo general en la especialidad. Por ejemplo, las técnicas de extracción que es posible utilizar son cualquiera de extracción acuosa o de extracción de solvente orgánico. Las técnicas de extracción preferidas utilizan agua, metanol, agua/metanol, dicloro metano y metanol: THF. Es posible utilizar cualquier otra técnica de extracción adecuada tales como la destilación de vapor, la extracción del fluido supercrítico, y cualquiera de las técnicas establecidas en la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de América núm. 2003/0216481, otorgada a Jia, por ejemplo.

[0021] La proporción de flavonoides de anillo-B libre a flavanos en la composición oral se puede ajustar sobre la base de una variedad de factores diferentes, tales como la condición particular a ser tratada. En muchas aplicaciones, la proporción de flavonoides de anillo-B libre a flavanos puede ser en el orden de alrededor de 99:1 de flavonoides de anillo-B libre:flavanos. Las proporciones de flavonoides de anillo-B libre-a-flavanos pueden ser seleccionadas a partir del grupo que consiste en aproximadamente 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80, y

10:90. En varias formas de realización, la proporción de flavonoides de anillo -B libre: flavanos es de aproximadamente 85:15. Es posible utilizar una variedad de técnicas diferentes para crear la mezcla de por lo menos un flavonoide de anillo -B libre y por lo menos un flavano. Los ejemplos específicos de la preparación de esta mezcla son proporcionados a través de la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de América núm. 2003/0216481 otorgada a Jia.

[0022] La mezcla de por lo menos un flavonoide de anillo -B libre y por lo menos un flavano puede encontrarse presente en la composición oral de la presente invención en una variedad de diferentes cantidades. En varias formas de realización, la mezcla puede encontrarse presente en la composición oral en más de alrededor de 0.001 por ciento por peso, de alrededor de 0.001 por ciento, de alrededor 0.001 por ciento hasta alrededor de 5 por ciento por peso, de alrededor 0.01 por ciento hasta alrededor de 5 por ciento por peso, de alrededor del 0.1 por ciento hasta alrededor de 3 por ciento por peso, de alrededor de 0.1 por ciento hasta alrededor de 1 por ciento por peso, o de alrededor del 0.1 por ciento hasta alrededor del 0.5 por ciento por peso.

[0023] Por lo menos un flavonoide de anillo-B y por lo menos un flavano puede ser combinado para formar una mezcla útil en una composición, de acuerdo con la presente invención. De igual modo, un extracto de planta que contiene por lo menos un flavonoide de anillo -B libre puede ser combinado con un extracto de planta que contiene por lo menos un flavano para formar una mezcla para utilizar en la misma. Las mezclas de este tipo son de igual modo disponibles desde el punto de vista comercial. Un ejemplo es UNIVESTIN® que se fabrica y se vende por Unigen Pharmaceuticals, Inc., Superior Colorado, los Estados Unidos de América. Una descripción completa de UNIVESTIN® puede encontrarse en la publicación de la solicitud de patente de los Estados Unidos de América núm. 2003/0216481 otorgada a Jia. Se cree que UNIVESTIN® inhibe las enzimas específicas que catalizan los trayectos inflamatorios orales, tales como por ejemplo, las enzimas COX -1, COX -2, y 5 -1.O. En varias formas de realización, los flavonoides UNIVESTIN® de anillo -B libre son aislados a partir de los tejidos de las plantas de género *Scutellaria*. Los ejemplos específicos de los métodos útiles para la preparación de una mezcla de por lo menos un flavonoide de anillo -B libre y por lo menos un flavano se proporcionan desde el comienzo al fin de la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de América núm. 2003/0216481 otorgada a Jia, tales como en el Ejemplo 14.

[0024] En una forma de realización, la mezcla de por lo menos un flavonoide de anillo-B libre y por lo menos un flavano contiene alrededor del 80 por ciento hasta alrededor del 90 por ciento por peso de compuestos del ingrediente activo, más específicamente alrededor del 86 por ciento de los compuestos activos, en los que el 76 por ciento por peso son flavonoides y el 10 por ciento son flavanos. En esta mezcla, los flavonoides de anillo-B libre se cree que incluyen: baicalin (alrededor del 63 por ciento), wogonin-7- glucoronida (alrededor del 7 por ciento), oroxilin A 7- glucoronida (alrededor del 1 por ciento), baicalein (menos del 2 por ciento), wogonin (alrededor del

61

1 por ciento) chrysin-7-glucouronida (alrededor del 1 por ciento), 5-metil-wogonin-7-glucuronida (alrededor del 0.5 por ciento), scutellarin (menos de alrededor de 0.5 por ciento), norwogonin (menos de alrededor del 5 por ciento), chrysinm (menos de alrededor de 0.2 por ciento), y oroxilin A (menos de alrededor de 0.2 por ciento). Se considera que los flavanos incluyen: catechin (alrededor del 10 por ciento) y epicatechin (menos de alrededor del 0.5%).

[0025] En determinadas formas de realización, el agente realzador de la biodisponibilidad comprende un agente solubilizante que sirve para incrementar la solubilidad del flavano y/ o del flavonoide en la composición oral, lo cual es particularmente ventajoso en el sentido de que la composición oral comprende un portador hidrofílico o acuoso. En otras formas de realización, el agente realzador de la bio disponibilidad comprende un agente realzador de eficacia que mejora o realza la capacidad del compuesto activo o de los compuestos activos para el cuidado oral con el fin de producir los efectos deseados en el tejido meta. En determinadas formas de realización el agente realzador de la biodisponibilidad comprende un agente realzador de la eficacia que comprende un grupo realzador de la entrega que realza la entrega del flavonoide y/ o del flavano (y opcionalmente un agente activo para el cuidado oral) para el tejido oral y/ o un grupo realzador de la retención que incrementar la retención del flavonoide y/ o del flavano (y opcionalmente un agente activo para el cuidado oral) mediante el tejido oral. Opcionalmente, el agente realzador de la bio disponibilidad comprende el agente realzador de la eficacia como el agente solubilizante.

[0026] De la manera como se emplea en la presente, el grupo realzador de entrega se refiere a una mitad en el agente realzador de la bio disponibilidad, cuando éste es un agente realzador de la eficacia, se une de manera sustantiva, adhesiva, o de modo cohesivo, o de otra manera se une el agente realzador de eficacia llevando los componentes de la mezcla de flavonoides de anillo -B libre/ flavano (y opcionalmente los agentes activos para el cuidado oral) a las superficies (por ejemplo de los dientes y las encías), por lo tanto, "entregando" los componentes y el agente opcional para el cuidado oral a las superficies orales. El grupo o los grupos realzadores de retención que son por lo general hidrofóbicos, agregan o de otro modo unen los flavonoides de anillo -B libre y/ o flavanos a la mezcla, así como también el agente opcional para el cuidado oral (en particular, en el que éste es no iónico) al agente realzador de eficacia, por lo tanto, promueve la retención de estos compuestos directamente sobre el agente realzador de la eficacia e indirectamente sobre la superficie o las superficies orales. En algunas instancias, el agregado de la mezcla de flavonoide de anillo- B libre/ flavano y del agente opcional para el cuidado oral ocurre a través del atrapado físico mediante el agente realzador de eficacia, en especial, cuando el agente realzador de eficacia es un polímero reticulado y la estructura inherente proporciona sitios incrementados para el atrapado mencionado. La presencia de un peso molecular más alto, una mitad reticulada más hidrofóbica en el polímero reticulado promueve aún más el atrapado físico del flavonoide o flavonoides de anillo -B libre, flavano o flavanos, y el agente opcional para el

cuidado oral, en, o sobre el agente realzador de eficacia del polímero.

[0027] En determinadas formas de realización, el agente realzador de la biodisponibilidad comprende un agente realzador de eficacia que comprende un polímero aniónico soluble en agua o que se puede hinchar, o un copolímero que tiene grupos realzadores de entrega y grupos realzadores de retención, en los que los grupos realzadores de entrega realzan la entrega de los flavonoides de anillo-B libre, flavanos, y/ o agente o agentes para el cuidado oral.

[0028] Los agentes realzadores de eficacia, de igual modo pueden incluir aquellos se caracterizan por tener utilidad como adhesivos dentales o de fijación de cementos dentales. El agente realzador de eficacia es un polímero o un copolímero, cuyos términos son enteramente genéricos, por lo tanto, incluyen por ejemplo, oligómeros, homopolímeros, copolímeros de dos o más monómeros, ionómeros, copolímeros de bloque, copolímeros graft, copolímeros reticulados y copolímeros y similares. Los mismos pueden ser polímeros o copolímeros naturales o sintéticos, solubles en agua (saliva) o que se pueden hinchar (hidratables, que forman hidrogel) .

[0029] Si el agente realzador de eficacia comprende un grupo realzador de entrega, este puede ser cualquiera de aquellos que figuran en la lista de la Patente de los Estados Unidos de América núm. 5.538.715 y 5.776.435, ambas otorgadas a Gaffar et al. En varias formas de realización los grupos realzadores de entrega son con preferencia ácidos tales como sulfónico, fosfínico, o con mayor preferencia, fosfónico o carboxílico, o una sal de los mismos, por ejemplo de metal álcali o de amonio. Cuando se encuentra presente, el grupo o los grupos realzadores de retención pueden ser cualquier grupo realzador de retención orgánico, por ejemplo, aquellos que tienen la fórmula: $-(X)_n-R$, en cual, X es O, N, S, SO, SO₂, P, PO o Si, o similar, R es un alquilo hidrofóbico, alqueniilo, acilo, arilo, alcarilo, heterocíclico, o sus derivados sustituidos -inertes, y n es cero, o uno o más. El término "derivados inerte- sustituidos" tiene el propósito de incluir los sustituyentes en R, que son generalmente no- hidrofílicos y no interfieren de manera significativa con las funciones deseadas del agente realzador de eficacia como el realce de la entrega de los composiciones orales activas (que incluyen el flavonoide, flavano y opcionalmente el activo o activos para el cuidado oral) y, a la retención de los mismos sobre las superficies orales, tales como halo, por ejemplo, Cl, Br, I, y carboxi y similares.

[0030] El agente realzador de eficacia puede ser seleccionado para que tenga diferentes tamaños. Por ejemplo, en realizaciones en las que el agente realzador de eficacia comprende un policarboxilato polimérico aniónico sintético o un policarboxilato polimérico aniónico lineal, éste pueden tener un promedio por peso de alrededor de 100 hasta alrededor de 5.000.000. De 1.000 alrededor 3.000.000, de 100.000 hasta alrededor del 3.000.000, y puede estar presente en la composición oral entre alrededor de 0.0005 hasta alrededor de 5 por ciento en peso, de alrededor 0.005 hasta alrededor de 4 por ciento en peso, o alrededor de 0.05 hasta alrededor de 3 por ciento en peso. Los copolímeros preferidos son los copolímeros de anhídrido maleico o ácido con otro

6/2

monómero insaturado etilénicamente polimerizable, con preferencia, metil vinil éter (metoxietileno), a menudo referido como PVM/MA. Ejemplos de estos copolímeros se encuentran disponibles en ISP Corporation, bajo el nombre de marca de GANTREZ®, por ejemplo, AN-139 (1.100.000 en Peso), AN 119 (200.000 en Peso), y S-97 Pharmaceutical Grade (1.500.000 en Peso), AN 169 (2.000.000 en Peso), AN 179 (2.400.000 en Peso); en el que el copolímero preferido es S-97 Pharmaceutical Grade (1.500.000 en Peso).

[0031] Los grupos realzadores de entrega del agente realzador de eficacia pueden de igual modo ser diversos fosfonatos. Los agentes de realzadores de eficacia del tipo fosfonato mencionados pueden tener un promedio por peso de alrededor de 100 hasta alrededor de 1.000.000, hubo de alrededor 1.000 hasta alrededor de 1.000.000. El agente realzador de eficacia puede ser un fosfonato de polivinil y/ o un fosfonato de polivinil metal álcali, y/ o un fosfonato polivinil de amonio de alrededor de 1000 o más por peso. El agente realzador de eficacia del tipo fosfonato puede encontrarse presente en la composición oral desde alrededor de 0.0005 hasta alrededor de 4 por ciento en peso. El agente realzador de eficacia puede ser un poli (β -estirenofosfato), poli (α -estirenofosfonato con otro monómero insaturado etilénicamente polimerizable, tales como copoli(β -estirenofosfonato/vinilfosfonato). El agente realzador de eficacia del tipo fosfonato puede tener un promedio por peso de alrededor de 2.000 hasta alrededor del 30.000. En varias formas de realización el agente realzador de eficacia se encuentra presente en la composición oral desde alrededor de 0.0005 hasta alrededor de 5 por ciento en peso.

[0032] La composición oral comprende un agente realzador de la biodisponibilidad que puede, y de igual modo, con preferencia, podrá incluir uno, o más agentes de solubilización para solubilizar la mezcla de por lo menos un flavonoide de anillo -B libre y por lo menos, un flavano. En determinadas formas de realización, el agente solubilizante, de igual modo solubiliza uno o más agentes para el cuidado oral, en particular, en los que los compuestos son no iónicos o lipofílicos. El agente solubilizante puede ser cualquier agente de solubilización que es efectivo para solubilizar la mezcla de por lo menos, un flavonoide de anillo -B libre y por lo menos, un flavano. Por ejemplo, en varias formas de realización el agente solubilizante puede incluir uno o más de los siguientes: éteres, cetonas, glicoles, (tanto polietilen glicol (PEG)) como metilados (PEG), grasas, aceites, lípidos, pirrolidonas, y polipirrolidonas. El agente solubilizante además, puede incluir dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), metilpirrolidona, y otros solventes apróticos polares, tales como los solventes apróticos polares con una constante dieléctrica mayor de 30. De igual modo, el agente solubilizante puede incluir cualquier agente activo de superficie aceptable desde el punto de vista oral, por ejemplo, un surfactante, un aceite de sabor, un alcohol, un humectante de solubilización (por ejemplo, propilen glicol).

[0033] Los ejemplos de surfactantes que pueden ser utilizados, incluyen los detergentes sintéticos aniónicos, no iónicos, anfotéricos, switerónicos, y catiónicos. Los surfactantes aniónicos incluyen

64

las sales solubles en agua de sulfatos alquilo que tienen de 8 a 20 átomos de carbono en el radical alquilo (tales como sulfato alquilo de sodio), un compuesto de fosfato mono alquilo que tiene de 6 a 18 átomos de carbono, las sales solubles en agua de monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos que tienen desde 8 a 20 átomos de carbono (sus sales como sulfato lauril de sodio (> 82% puro) y sulfonatos monoglicéridos de coco de sodio), glicósido que es mono [alquilo ($C_{12} - C_{22}$)] -[Glic($_{1-20}$)], sarcosinato, sarcosinato de miristoil, sarcosinato de palmitoil, sarcosinato de estearoil, y sarcosinato de oleoil, tauratos, sulfoacetatos de alquilo superior (tales como sulfoacetato de lauril de sodio), isotionatos (tales como isotionato de lauril de sodio), carboxilato laureth de sodio, bencenosulfonato dodecil de sodio y mezclas de los anteriores. Son preferidos los sarcocinatos ya que los mismos inhiben la formación de ácido en la boca, debido a la ruptura del carbohidrato.

[0034] Los surfactantes no iónicos incluyen los poloxámeros (que se venden bajo el nombre de marca PLURONIC®); los ésteres de sorbitan de polioxietileno (que se venden bajo el nombre de marca TWEEN®); los etoxilatos de alcohol grasos; los condensados de óxido de polietileno de fenoles de alquilo; los productos derivados de la condensación de óxido de etileno con los ácidos grasos; los alcoholes grasos, las amidas grasas, o los alcoholes polihídricos; y polipropilénóxido, o los condensados de óxido de etileno de alcoholes alifáticos; los óxidos de amina terciaria de cadena larga; los óxidos de fosfina terciaria de cadena larga; los sulfóxidos de dialquilo de cadena larga; y mezclas de materiales de este tipo. Los surfactantes anfotéricos incluyen betainas (tales como betainas cocoamidopropilo), derivados de amina alifáticas secundarias y terciarias en las que el radical alifático puede ser de cadena directa o ramificada y en el que uno de los sustituyentes alifáticos contiene alrededor de 8 a 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo aniónico solubilizable en agua (tales como carboxilato, sulfonato, sulfato, fosfato, o fosfonato) y mezclas de materiales de este tipo.

[0035] Los surfactantes switerónicos incluyen los derivados de amonio cuaternario alifático, los compuestos de fosfonio y de sulfonio en los que el radical alifático puede ser una cadena directa o ramificada y en el que uno de los sustituyentes alifáticos contiene alrededor de 8 a 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo aniónico solubilizable en agua (tales como carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato).

[0036] Los surfactantes catiónicos incluyen los compuestos de amonio cuaternario alifáticos que tienen una cadena larga de alquilo de alrededor de 8 a 18 átomos de carbono (tales como cloruro trimetilamonio de lauril, cloruro piridinio cetil, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro diisobutilfenoxietildimetilbenzilamonio, nitrito alquiltrimetilamonio de coco, fluoruro piridinio cetil). Determinados surfactantes catiónicos pueden, de igual modo actuar como antimicrobianos.

[0037] La composición oral puede incluir de igual modo, polioles y ésteres con el fin de ayudar la disolución de la mezcla de flavonoide de anillo-B libre y de flavano, opcionalmente un agente para

46

el cuidado oral, con el objeto de permitir la entrega a los tejidos blandos orales en, o cerca de la línea de la encía. Es posible utilizar cualquier polioles y ésteres humectantes adecuados, tales como uno cualquiera o más de: propilen glicol, dipropilen glicol y hexilen glicol: celosolves tales como metil celosolve y etil celosolve; aceites vegetales y ceras que contienen por lo menos alrededor de 12 átomos de carbono en una cadena directa, tales como aceite de oliva, aceite de ricino, y triestearato gliceril; y ésteres tales como, amil acetato, etil acetato y benzil benzoato. De igual modo es posible utilizar petrolato, así como también glicerina, sorbitol, y/ o xilitol. El propilen glicol es preferido. De la manera como se utiliza en la presente, "propilen glicol" incluye 1,2-propilen glicol y 1,3-propilen glicol. El propilen glicol puede encontrarse presente en cualquier cantidad adecuada, tal como una cantidad suficiente para disolver el agente anti bacteriano y/ o la mezcla de flavonoide de anillo-B libre/ flavano y evitar la precipitación de esto al momento de la disolución con la saliva.

[0038] Cualquier material adecuado de sabor o dulcificantes, de igual modo puede ser utilizado como un agente de solubilización y para el realce de sabor de la composición oral. Ejemplos de constituyentes de sabor adecuados son los aceites de sabor, por ejemplo, el aceite de hierba buena, menta, gaulteria, sasafrás, clavo de especia, salvia eucalipto, mejorana, canela, limón, y naranja, y salicilato de metilo. Los agentes dulcificantes adecuados incluyen sucrosa, lactosa, maltosa, xilitol, ciclamato de sodio, sucralosa, perillartina AMP (aspartil fenilalanina, metil éster) sacarina y similares. Se cree que los aceites de sabor ayudan a la disolución de ciertos compuestos de los agentes activos no iónicos. Una mezcla de sabor fenólico comprende eucaliptol, timol, metil salicilato, y de igual modo es posible utilizar mentol.

[0039] El material de sabor y/ o dulcificante puede encontrarse presente en cualquier cantidad adecuada. En varias formas de realización, el material de sabor y/o dulcificante puede estar presente en una cantidad suficiente para disolver la mezcla de flavonoides de anillo-B libre, y de flavanos, y el agente activo opcional y prevenir la precipitación de los mismos al momento de la disolución con la saliva. En varias formas de realización, el material de sabor puede encontrarse presente en una cantidad de alrededor de 0.5 por ciento, hasta alrededor de 50 por ciento, en peso de un agente realzador de la biodisponibilidad que es un agente de solubilización para la mezcla del flavonoide de anillo-B libre/ flavano, y en una cantidad suficiente para disolver la mezcla del flavonoide de anillo-B libre / flavano en la saliva. En otras varias formas de realización, el material de sabor y/ o dulcificante puede encontrarse presente en una cantidad efectiva para incrementar el ascenso de la mezcla de flavonoide de anillo-B libre/ flavano por el tejido oral. Por lo tanto, en determinadas formas de realización los agentes de sabor y/ o dulcificantes pueden, cada uno, o en conjunto comprender desde alrededor de 0.001 hasta alrededor del 5 por ciento de la composición oral. En determinadas formas de realización, en las que el agente para el cuidado oral comprende un agente antibacteriano no-iónico, el sabor puede encontrarse presente en una

66

cantidad de alrededor de 0.02 por ciento, hasta alrededor de 2 por ciento de la mezcla de sabor fenólico, en una cantidad tal como la proporción de los agentes antibacterianos no-catiónicos substancialmente insolubles en agua: el sabor fenólico es de alrededor de 5:1 a 1:100.

[0040] El agente o los agentes de solubilización pueden encontrarse presentes en diversas cantidad en la composición oral, tal como una cantidad suficiente para disolver la mezcla de flavonoides de anillo-B libre y de flavanos y para evitar la precipitación de los mismos en el momento de la disolución con la saliva. El agente o los agentes de solubilización también pueden encontrarse presente en una cantidad efectiva para incrementar el ascenso del agente antimicrobiano y la mezcla de los flavonoides de anillo -B libre y de flavanos por el tejido dental. El agente o los agentes de solubilización, con preferencia se encuentran presentes desde alrededor de 0.02 por ciento hasta el 50 por ciento en peso.

[0041] En diversas formas de realización, la composición oral comprende de manera opcional, uno o más agentes para el cuidado oral. En determinadas formas de realización, el agente para el cuidado oral es seleccionado a partir del grupo que consiste en: un agente antibacteriano, un agente antimicrobiano, un agente contra las caries, un agente contra el sarro, un agente anti adherente, un agente de interrupción de la biopelícula, un agente contra la inflamación (además del flavonoide de anillo-B y del flavano), un antibiótico, y mezclas de los mismos. De la manera como una persona idónea en la especialidad podrá apreciar, un compuesto o un agente activo para el cuidado oral, puede encontrarse dentro de una o más de estas clasificaciones, ya que esto puede tener múltiples mecanismos y/ o efectos, y no se considerará como limitado a una simple función o clasificación. En determinadas formas de realización, el compuesto activo para el cuidado oral tiene una funcionalidad o mecanismo para la prevención y/ o el tratamiento de una enfermedad para el cuidado oral, en el que el mecanismo complementa y/ o suplementa el mecanismo provisto por este flavonoide de anillo -B libre y el flavano, de la manera como se ha descrito con anterioridad.

[0042] En diversas formas de realización, la composición oral comprende de manera opcional, una cantidad efectiva de uno o más de los agentes para el cuidado oral. Es posible utilizar cualesquier agentes antibacterianos o contra la placa. Entre los agentes para el cuidado oral aceptables desde el punto de vista oral que resultan útiles en la presente se incluyen los agentes antibacterianos no-iónicos, los agentes antibacterianos catiónicos, los compuestos activos y los agentes antibacterianos aniónicos.

[0043] En diversas formas de realización, el agente para el cuidado oral es un agente antibacteriano no iónico, que puede incluir varios compuestos fenólicos, que incluyen fenol y sus homólogos, mono y poli- alquilo y fenoles halo (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo, iodo)- resorcinol, y catechol y sus derivados y los compuestos bisfenólicos. Los compuestos de este tipo incluyen:

Fenol y sus Homólogos

67 69

Fenol

2 Metilo	Fenol
3 Metilo	Fenol
4 Metilo	Fenol
4 Etilo	Fenol
2,4- Dimetilo	Fenol
2,5-Dimetilo	Fenol
3,4-Dimetilo	Fenol
2,6-Dimetilo	Fenol
4-n Propilo	Fenol
4-n-Butilo	Fenol
4-n -Amilo	Fenol
4-tert-Amilo	Fenol
4-n-Exilo	Fenol
4-n-Heptilo	Fenol
2-Metoxi-4-(2-Propenilo)	Fenol (Eugenol)
2-Isopropil-5-Metilo	Fenol (Timol)

Halofenoles Mono y Poli- Alquilo y Aralquilo

Metilo	p-Clorofenol
Etilo	p-Clorofenol
n-Propilo	p-Clorofenol
n-Butilo	p-Clorofenol
n-Amilo	p-Clorofenol
sec-Amilo	p-Clorofenol
n-Hexilo	p-Clorofenol
Ciclohexilo	p-Clorofenol
n-Heptilo	p-Clorofenol
n-Octilo	p-Clorofenol

O-Clorofenol

Metilo	o-Clorofenol
Etilo	o-Clorofenol
n-Propilo	o-Clorofenol
n-Butilo	o-Clorofenol
n-Amilo	o-Clorofenol
tert-Amilo	o-Clorofenol
n-Hexilo	o-Clorofenol
n-Heptilo	o-Clorofenol

p-Clorofenol

o-Benzilo	p-Clorofenol
o-Benzilo-n-metilo	p-Clorofenol
o-Benzilo-m, m-dimetilo	p-Clorofenol
o-Feniletilo	p-Clorofenol
o-Feniletilo-m-metilo	p-Clorofenol
3-Metilo	p-Clorofenol
3,5-Dimetilo	p-Clorofenol
6-Etilo-3-metilo	p-Clorofenol

62 30

6-n-Propilo-3-metilo	p-Clorofenol
6-iso-propilo-3-metilo	p-clorofenol
2-Etilo-3,5-dimetilo	p-Clorofenol
6-sec-Butilo-3-metilo	p-Clorofenol
2-iso-Propilo-3,5-dimetilo	p-Clorofenol
6-Dietilmetil-3-metilo	p-Clorofenol
6-iso-Propilo-2-etilo-3-metilo	p-Clorofenol
2-sec-Amilo-3-5-dimetilo	p-Clorofenol
2-Dietilmetil-3,5-dimetilo	p-Clorofenol
6-sec Octilo-3-metilo	p-Clorofenol

p-Bromofenol

Metilo	p-Bromofenol
Etilo	p-Bromofenol
n-Propilo	p-Bromofenol
n-Butilo	p-Bromofenol
n-Amilo	p-Bromofenol
sec-Amilo	p-Bromofenol
n-Hexilo	p-Bromofenol
Ciclohexilo	p-Bromofenol

o-Bromofenol

tert-Amilo	o-Bromofenol
n-Hexilo	o-Bromofenol
n-Propil-m,m-Dimetilo	o-Bromofenol
2-Fenil-Fenol	
4-cloro-3-metil fenol	
4-cloro-3,5-dimetilfenol	
2,4-dicloro-3,5-dimetilfenol	
3,4,5,6-tetrabromo-2-metilfenol	
5-metil-2-pentilfenol	
4-isopropil-3-metilfenol	
5-cloro-2-hidroxidifenil metano	

Resorcinol y Sus Derivados

Resorcinol	
Metilo	Resorcinol
Etilo	Resorcinol
n-Propilo	Resorcinol
n-Butilo	Resorcinol
n-Amilo	Resorcinol
n-Hexilo	Resorcinol
n-Heptilo	Resorcinol
n-Octilo	Resorcinol
n-Nonilo	Resorcinol
Fenilo	Resorcinol


69

Benzilo	Resorcinol
Feniletilo	Resorcinol
Fenilpropilo	Resorcinol
p-Clorobenzilo	Resorcinol
5-Cloro	-2,4-Dihidroxidifenil Metano
4'-Cloro	-2,4-Dihidroxidifenil Metano
5-Bromo	-2,4-Dihidroxidifenil Metano
4'-Bromo	-2,4-Dihidroxidifenil Metano

Compuestos Bisfenólicos

Bisfenol A
2,2'-metileno bis (4-clorofenol)
2,2'-metileno bis (3,4,6-triclorofenol) (hexaclorofeno)
2,2'-metileno bis (4-cloro-6-bromofenol)
bis (2-hidroxi-3,5-diclorofenil) sulfido
bis (2-hidroxi-5-clorobenzil) sulfido

- [0044]** Una lista ilustrativa adicional de los agentes antibacterianos útiles para el cuidado oral se proporciona en las Patentes de los Estados Unidos números 5.776.435 otorgadas a Gaffar et al., 5.681.548 otorgada a Espósito et al., 5.912.274 y 5.723.500 ambas otorgadas a Stringer et al.
- [0045]** En varias formas de realización, el agente anti bacteriano no- iónico comprende un compuesto fenólico y/ o compuestos bisfenólicos, tales como éteres difenilo halogenados, que incluyen triclosan (2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenileter, triclocarban) (3,4,4'-triclocarbanilido), 2-fenoxietanol, ésteres benzoato, carbanilidos, fenoles, timol, eugenol, hexil resorcinol y 2,2'-metilen bis(4-cloro-6-bromofenol). Los mencionados agentes antibacterianos pueden encontrarse presentes en diversas cantidades, tales como alrededor de 0.001 por ciento hasta alrededor de 5 por ciento en peso.
- [0046]** En algunas formas de realización, el agente antibacteriano puede ser substancialmente insoluble en agua, agente antibacteriano no- iónico, de la manera como se ha descrito en la Patente de los Estados Unidos de América núm. 5.292.526 otorgada a Gaffar et al. En determinadas formas de realización, el agente antibacteriano no- iónico comprende un éter difenilo halogenado, con preferencia, 2',4,4'-tricloro-2-hidroxi-difenil éter (triclosan), el triclosan puede encontrarse presente en la composición oral en diversas cantidades, tales como una cantidad de alrededor del 0.01 por ciento hasta alrededor de 5 por ciento, o de alrededor del 0.25 por ciento hasta alrededor del 0.35 por ciento, por peso de la composición oral.
- [0047]** El agente para el cuidado oral, de igual modo puede comprender opcionalmente un agente antibacteriano catiónico. Los agentes antibacterianos catiónicos adecuados para su uso en las composiciones orales incluyen, por ejemplo:

(i) compuestos de amonio cuaternario, tales como aquellos en los cuales uno o dos de los sustituyentes en el nitrógeno cuaternario tiene desde 8 a 20 átomos de carbono, con preferencia desde 10 a 18 átomos de carbono, y es con preferencia, un grupo alquilo, el que puede ser interrumpido de manera opcional, por una amida, éster, oxígeno, sulfuro, o anillo heterocíclico, mientras que los sustituyentes remanentes tienen una cantidad menor de átomos de carbono, por ejemplo desde 1 a 7, y son con preferencia, alquilo, por ejemplo, metilo, o etilo, o benzilo. Ejemplos de los mencionados compuestos incluyen cloruro benzalconio, cloruro de amonio dodecil trimetil, cloruro de amonio estearilo dimetil benzil, bromuro de amonio hexadeciltrimetil, cloruro de benzetonio (cloruro de amonio dimetil fenoxietoxietil diisobutil) y cloruro benzetonio metil;

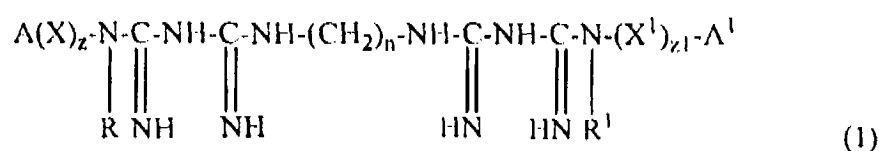
(ii) compuestos de piridinio y de isoquinolinio, que incluyen cloruro de hexadecilpiridinio, bromuros de isoquinolinio alquilo; cloruro tetradecilpiridinio y cloruro N-tetradecil-4-etilpiridinio;

(iii) los derivados de pirimidina tales como hexetidina (5-amino-1,3-bis(2-etilhexil)-5-metil-hexahidroxipirimidina);

(iv) derivados de amidina, tales como hexamidina isetionato (4,4'-diamidino αω - difenoxi-hexano isetionato);

(v) derivados de bispiridina, tales como dihidrocloruro de octenidina (N,N' [1.10 decanodiildi-1 (4H) -piridinil-4-ilideno]-bis (1-octanamina) dihidrocloruro);

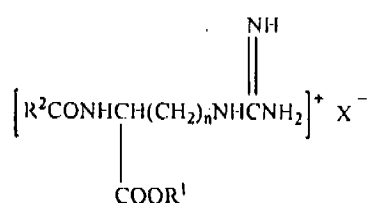
(vi) guaninas, por ejemplo, mono-biguaninas tales como p-clorobenzil-biguanina y N' (4-clorobenzil)-N''- (2,4-diclorobenzil) biguanida, poli (biguanidas) tales como hidrocloreuro de biguanida polihexametileno y bis-biguanidas de la fórmula general (I):



(vii) en la que A y A¹ cada una representa (i) un grupo fenilo opcionalmente substituido por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), nitro, o halógeno, (ii) un grupo alquilo (C₁₋₁₂), o (iii) un grupo acílico (C₄₋₁₂); X y X' cada uno representa alquileo (C₁₋₃); R y R' cada uno representa hidrógeno, alquilo (C₁₋₁₂), o arilo o arilo (C₁₋₆) alquilo; Z y Z1 representan cada uno 0 o 1; n es un entero desde 2 hasta 12; y la cadena de polietileno (CH₂) puede ser interrumpida de manera opcional por oxígeno o sulfuro o un núcleo aromático (por ejemplo, fenilo o naftilo); y el agregado de ácido aceptable desde el punto de vista oral y las sales del mismo; ejemplos de las mencionadas bis- biguanidas incluyen clorhexidina y alexidina. Las sales de agregado de ácido adecuadas de las bis-guanidinas de la fórmula general (I) incluyen diacetato de dihidrocloruro y el digluconato. Las sales de

agregado de ácido adecuadas de la clorhexidina incluyen las sales de digluconato, diformato, diacetato, dipropionato, dihidrocloruro, dihidroiodo, dilactato, dinitrato, sulfato y tartrato. Las sales de agregado de ácido adecuadas de alexidina incluyen las sales dihidrofluoruro y de dihidrocloruro; y

[0048] Otros agentes para el cuidado oral opcionales que son compuestos catiónicos incluyen ésteres alquilo de N^α- acil amino ácido y sales representadas por lo general por la fórmula (2) siguiente:



(2)

en la que R¹ es una cadena de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, con preferencia desde 1 a 3 átomos de carbono; R² es una cadena de alquilo de 6 a 30 átomos de carbono, y con mayor preferencia de 10 a 12 átomos de carbono, y mezclas de los mismos; y X es un anion. En varias formas de realización, la mitad R²CO comprende un residuo de ácido graso natural, tal como un ácido graso natural seleccionado a partir del grupo que consiste en ácido graso de aceite de coco, residuo de ácido graso de sebo, o residuo de mono- ácido graso, tal como el seleccionado a partir del grupo que consiste en residuos de ácido graso de lauroil (C₁₂), miristil (C₁₄), estearoil (C₁₈) y mezclas de los mismos. La mitad R²CO comprende fosfato un residuo de ácido graso de lauroil, en determinadas formas de realización.

[0049] X puede ser cualquier contra-anion que proporciona un grado razonable de solubilidad en agua (con preferencia, por lo menos 1g en 1L de agua). Ejemplos de contra-aniones X que forman las sales de éster de la fórmula identificada con anterioridad, incluyen las sales de ácido inorgánicas, tales como aquellas que comprenden átomos de halógeno (por ejemplo cloruro o bromuro) o fosfato dihidrógeno, o una sal orgánica, tales como acetato, taurato, citrato o pirrolidona-carboxilato (PCA). Las sal de cloruro es preferida.

[0050] Ejemplos de ésteres de la fórmula identificada con anterioridad en la que n es la fórmula es igual a 3 útil para las presentes composiciones incluyen sales, tales como hidrocloreto de N^α-cocoil-L-arginina metil éster, N^α-cocoil-L arginina etil éster, N^α-cocoil-L-arginina propil éster, N^α-estearoil-L-arginina metil éster, N^α-estearoil-L- arginina etil éster. En una forma de realización, el agente para el cuidado oral comprende una sal de cloruro de hidrógeno de etil lauroil arginina (ELAH).

[0051] Por lo tanto, en determinadas formas de realización, los ingredientes activos catiónicos

Handwritten marks: a large 'X' and a smaller '2'.

preferidos son seleccionados a partir del grupo que consiste en cloruro de benzetonio, octenidina, hexetidina, hexamidina, cloruro de cetil piridinio, clorohexidina, alexidina, sales de éster alquilo N^o- acil aminoácido y mezclas de los mismos. En determinadas formas de realización, el agente para el cuidado oral comprende una sal de éster alquilo N^o- acilo aminoácido, tales como hidrocloreto de éster de arginina lauroil etil (ELAH).

[0052] En otras formas de realización, un agente activo para el cuidado oral es un agente anti adherente. A la vez que no se limita a la presente invención, se considera que los ingredientes activos para el cuidado oral, por lo general operan por medio de cualquiera de los dos mecanismos anti adherentes predominantes (o ambos). Las biopelículas (a las cuales se hace referencia también como películas) son una matriz formada sobre una superficie oral, de manera típica sobre una superficie del tejido duro, que comprende bacterias (por lo general alrededor de 60 a 70 por ciento de la biomatriz), de los productos derivados extracelulares bacterianos, proteínas, lípidos y glicolípidos.

[0053] Las etapas tempranas de la formación de la biopelícula incluyen la adhesión de una capa de bacteria inicial a una superficie oral, que por lo general se cree está adherida por ligantes o adhesivos sobre la célula de la pared bacteriana e interactúa con los receptores sobre una superficie oral. Se cree que las células bacterianas se adhieren a las glicoproteínas de la saliva en la superficie oral, por ejemplo, el esmalte. Las bacterias parecen formar una adhesión más fuerte mediante la generación de polímeros glucanos extracelulares que se adhieren a la superficie oral. Las bacterias luego crecen y se dividen formando una capa densa sobre la superficie oral. Después que se alcanza una densidad específica, se cree que una variedad de especies de bacteria se adhieren a la capa que constituye el anclaje de la bacteria para formar la matriz de bio película.

[0054] Por lo tanto, los agentes anti adhesivos pueden interactuar con una superficie oral, tal como los componentes de bacterias y de biopelícula que no se pueden adherir a la superficie oral y no pueden formar una capa de anclaje sobre la superficie oral. Los agentes anti adhesivos de este tipo pueden descubrir una superficie oral sustancialmente, y prevenir la adhesión de la bacteria y de otros componentes de la matriz de la bio película. Un segundo mecanismo es aquel en el que el agente anti adhesivo interactúa con la bacteria en sí misma para impedirle una adhesión a la superficie oral, de manera similar mediante la interacción con los adhesivos, ligantes u otras mitades sobre la superficie de las bacterias, que por lo común, podrían facilitar un enlace con un receptor u otra mitad en la superficie oral.

[0055] A la vez que no es limitativa con respecto a la presente invención, se cree que en algunas formas de realización las sales de éster alquilo N^o- acilo aminoácido, que se han descrito con anterioridad, tales como hidrocloreto etil lauroil arginato (ELAH), funciona como un ingrediente activo antiadherente. A la vez que no es limitativa con respecto al mecanismo por el cual funcionan

27 23

los agentes para el cuidado oral de este tipo, el ELAH parece alterar la energía (reduciendo la misma) de la superficie de los dientes para evitar la adherencia y la unión de los microorganismos que pueden formar una placa de biopelícula sobre la superficie de los dientes. El ELAH parece tener sustentividad sobre la superficie de los dientes, de modo tal, que el mismo permanece adherido por un período suficiente de tiempo para evitar de manera efectiva que los microorganismos se adhieran a la superficie de los dientes, por lo tanto previenen la formación por la reducción de la biopelícula.

[0056] De acuerdo con varias formas de realización de la presente invención, la aplicación del ELAH como un ingrediente activo promueve beneficios más prolongados y beneficios contra la placa más efectivos a menores concentraciones en comparación con muchos ingredientes antimicrobianos que se desperdician en la cavidad oral acuosa.

[0057] En algunas formas de realización, los agentes para el cuidado oral comprenden un agente para el cuidado oral activo que es un agente de interrupción de la biopelícula. Un agente de interrupción de la biopelícula es, por lo general, un compuesto que previene la formación de y/ o ataca una biopelícula (o película) ya formada sobre una superficie oral.

[0058] Las enzimas han sido seleccionadas de manera convencional como agentes de interrupción de la biopelícula sobre la base de una habilidad para hidrolizar las proteínas, el almidón y los lípidos, los cuales forman parte de una matriz de biopelícula. En determinadas formas de realización, las mencionadas enzimas incluyen, a modo de ejemplo, las enzimas de proteasa, tales como las proteasas de cisteína o las proteasas de serina. Los ejemplos mayormente deseados son seleccionados a partir del grupo: papaína (por ejemplo, aisladas de látex de la fruta verde de *Carica papaya*), ficin (por ejemplo, aisladas de látex del árbol tropical de higos *Ficus glabrata*), krillase (por ejemplo, aisladas del krill Antártico), otras proteasas de cisteína y de serina, glucoamilasa, dextranasa, mutanasa, lisozima, lipasa de planta, lipasa gástrica, lipasa pancreática, tannasa, bromelaina, quimotripsina, alcalasa, amilasa, lactoferrina, gingipainas, glucosa oxidasa, elastasas y/o celulasas, pectinasas, y mezclas de los mismos. Otros agentes de interrupción de la biopelícula que se muestran a modo de ejemplo para la cavidad oral incluyen histatin, furanona, derivados de furanona, y mezclas de cualquiera de los anteriores.

[0059] Las composiciones orales de la presente invención pueden ofrecer de manera opcional otros agentes de interrupción de anti placa/ placa, además de aquellos establecidos con anterioridad, que incluyen sin limitación: cobre, magnesio y sales de strontium; copolímeros de dimeticona, tales como copolímero cetil dimeticona; urea; lactato de calcio; glicerofosfato de calcio; poliacrilatos de strontium y mezclas de los mismos.

[0060] En determinadas formas de realización, el agente para el cuidado oral comprende un compuesto activo para el cuidado oral que es un agente anti- inflamatorio. La inflamación del tejido oral, por lo general, se refiere a una respuesta protectora localizada producida por el daño o la

2X 7A

destrucción de los tejidos, que sirve para destruir, diluir o secuestrar, tanto al agente que ocasiona el daño, como al tejido dañado. La inflamación crónica es a menudo una continuación de la inflamación aguda y es una forma prolongada de bajo grado de inflamación (tal como aquella asociada con la periodontitis o la gingivitis) y por lo general, causa daño permanente al tejido. Desde punto de vista histológico, la inflamación involucra una serie de eventos complejos y corresponde a los niveles realzados de los mediadores celulares pro inflamatorios (sustancias que son liberadas de las células) como resultado de la interacción de un antígeno con un anticuerpo o mediante la acción del antígeno con un linfocito sensibilizado.

[0061] La supresión de uno o más de los mediadores pro inflamatorios que se han descrito con anterioridad previene y/ o trata el tejido dañado y/ o las pérdidas de tejido asociadas con la enfermedad oral. Por lo tanto, las composiciones orales que comprenden un agente antiinflamatorio adicional (además del flavonoide de anillo -B libre y el flavano) para suprimir uno o más mediadores de la inflamación son útiles para las determinadas formas de realización de la presente invención. El agente antiinflamatorio puede suprimir el reconocimiento del sistema inmune de uno o más antígenos producidos por los patógenos en la cavidad oral. Por ejemplo, las bacterias gram-negativas tienen endotoxinas, conocidas por lo general, como componentes liposacáridas (LPS) que son antígenos detectados por varias células dentro del sistema inmune para producir una respuesta del sistema inmune que incluye la producción de mediadores inflamatorios y la activación del complemento cascada y cascada de coagulación. Determinados compuestos antiinflamatorios útiles de acuerdo con la presente invención previenen el sistema inmune de un sujeto al reconocer o al responder a uno o más antígenos presentes en la cavidad oral, tales como los LPS en las paredes de las células de las bacterias gram-negativas. Se cree que las drogas anti inflamatorias de este tipo forman interfases con los antígenos de tal manera que los microbios/ bacterias/ antígenos no son reconocidos por los receptores de determinadas células del sistema inmune, ya sea encubriendo éste de la detección del sistema inmune o previniendo una respuesta del sistema inmune a través de la supresión de los mediadores intracelulares generados en respuesta al reconocimiento de los LPS, con lo cual se suprime una respuesta del sistema inmune. Por ejemplo, se cree que los LPS activan una cascada compleja de eventos del sistema inmune, incluyendo por ejemplo, la activación de la liberación de NF-k B (Factor Nuclear kappa B). Se cree que el NF-k B dispara la respuesta inmune, incluyendo la osteolisis y la osteomielitis, en respuesta al losl LPS generados por las bacterias en la cavidad oral. Los compuestos que regulan o previenen la producción de NF-k B son útiles para la presente invención. Los ejemplos de este tipo incluyen partenolidos, tales como los partenolidos sesquiterpeno de lactona, que se cree inhiben la osteolisis inducida por LPS. Otros ejemplos no limitativos de los compuestos de agentes activos de este tipo incluyen androstenediol (AED) y dehidroepiandrosterona (DHEA). La presente invención además contempla otros compuestos

activos de este tipo que han sido descubiertos o que lo serán para propósitos de esta naturaleza.

[0062] Otros agentes anti inflamatorios útiles pueden incluir aquellos que previenen la acumulación de los mediadores inflamatorios, tales como aquellos derivados del trayecto del ácido araquidónico, que es activado por la detección de un antígeno del sistema inmune. Una clase de mediadores que modulan la respuesta inflamatoria son los metabolitos de ácido araquidónico, es decir prostaglandinas, leucotrienas y tromboxanos, los que son producidos a través los trayectos de la enzima ciclooxigenasa o lipoxigenasa. Estos metabolitos han estado implicados como los mediadores primarios en la gingivitis, la periodontitis, la osteomielitis y otras enfermedades inflamatorias. A modo de ejemplo, los agentes anti inflamatorios de este tipo que previenen la acumulación los mediadores inflamatorios provenientes del trayecto del ácido araquidónico incluyen las drogas antiinflamatorias no esteroideas (NSAID). Ejemplos de los agentes anti inflamatorios NSAID útiles incluyen aquellos seleccionados a partir del grupo que consiste en: indometicina, flurbiprofen, cetoprofen, ibuprofen, naproxen, ácido meclofenámico, y mezclas de los mismos.

[0063] De modo similar, otro mecanismo de los agentes anti inflamatorias para el cuidado oral es uno en el cual el agente antiinflamatorio sirve para reducir o para barrer una o más especies de óxido reactivo dentro de la cavidad oral. Las especies de oxígeno reactivo (ROS) son de manera típica, productos altamente reactivos durante varios procesos bioquímicos, e incluyen aniones superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), y radicales hidroxilos ($OH^\cdot$). La formación de ROS puede producirse como parte de muchos procesos celulares que incluyen las respuestas de la célula inmune, y el daño a las células. Se cree que la formación incrementada de ROS bajo condiciones patológicas causa el daño celular a través de la acción de estas moléculas altamente reactivas mediante la reticulación de proteínas, mutagenizando el ADN y peroxidizando los lípidos. A la vez que no se limita a ninguna teoría a la cual adhiere la presente invención, por lo general se cree que un mecanismo mediante el cual opera al menos un flavonoide de anillo- B libre y un flavano es mediante la reducción de uno o más ROS en la cavidad oral, además de inhibir las enzimas específicas que catalizan los trayectos inflamatorios, tales como por ejemplo, las enzimas COX-1, COX-2 y enzimas 5-LO.

[0064] Otros agentes antiinflamatorios adecuados útiles como agentes activos para el cuidado oral incluyen el extracto de orégano (por ejemplo, extractos provenientes de *Origanum vulgare* (comúnmente conocido como "orégano", "orégano silvestre" o "mejorana silvestre") de la manera como se revela en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de América serie núm. 11/256.788 otorgada a Worrel et al., presentada el 24 de octubre de 2005, o el extracto de magnolia derivado de las plantas de la familia de *Magnoliaceae*, tales como *Magnolia Officinalis*, de la manera como se describe en la solicitud de Patente de los Estados Unidos de América Serie número 11/285.809 otorgada a Gaffar et al., presentada el 23 de noviembre de 2005.

Handwritten signature and number 76.

[0065] Los antioxidantes opcionales presentados a modo de ejemplo son dihidroxianisole butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), vitamina A, carotenoides, tocoferoles, (vitamina E), flavonoides, polifenoles, ácido ascórbico (vitamina C), antioxidantes herbales, clorofila, melatonina, cloruro, calcio, óxido de calcio, disodio ubiquinona (coenzima Q₁₀), etilexil galato, peróxido de hidrógeno, yodo, licopeno, ascorbato de magnesio, sulfito de potasio, bisulfito de sodio, ácido tioláctico, y mezclas de los mismos.

[0066] En determinadas formas de realización, las composiciones orales comprenden un agente activo para el cuidado oral que es un antibiótico, tal como augmentín, amoxilina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, metronidazol, neomicina, canamicin y clindamicin, y mezclas de los mismos.

[0067] Los compuestos opcionales para el cuidado oral adicionales que pueden ser incluidos como ingredientes activos en la composición oral incluyen, por ejemplo, agentes antibacterianos adicionales que no se han detallado anteriormente, agentes blanqueadores, agentes contra las caries y contra el sarro no detallados con anterioridad, activos periodontales, abrasivos, agentes refrescantes del aliento, agentes para el control del mal aliento, de sensibilizadores para los dientes, estimulantes de la saliva, agentes blanqueadores, analgésicos y combinaciones de los mismos. Se comprenderá que, a la vez que los atributos generales de cada una de las categorías de activos pueden diferir, pueden existir algunos atributos comunes y cualquier material dado puede servir para múltiples propósitos dentro de dos o más de las categorías de activos de este tipo.

[0068] Aquellos activos entre los que se citan a modo de ejemplo en la presente se revelan en las patentes de los Estados Unidos números 4.824.220 otorgada a Nabi et al., 5.288.480 otorgada a Gaffar et al., en la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de América núm. 2003/0206874 otorgada a Doyle et al., así como también en la Patente de los Estados Unidos núm. 6.290.933 otorgada a Durga et al., y en la patente de los Estados Unidos de América núm. 6.685.921 otorgada a Lawlor. Los ingredientes activos de este tipo son bien conocidos por aquellas personas idóneas en la especialidad. Con preferencia, los mencionados activos son seleccionados por su compatibilidad con la mezcla del flavonoide de anillo-B libre/ flavano. Las mezclas adicionales de los agentes para el cuidado oral, aún dentro de la misma clasificación son contempladas por la presente invención.

[0069] Los agentes activos para el cuidado oral útiles en la presente se encuentran de manera opcional en las composiciones de la presente invención en cantidades seguras y efectivas. Una cantidad "segura y efectiva" de un activo es una cantidad que es suficiente para tener el efecto terapéutico o profiláctico deseado en el sujeto humano o animal inferior para quienes es administrado el activo, sin indebidos efectos laterales adversos (tales como toxicidad, irritación, o respuesta alérgica) conmensurable con una proporción razonable de beneficio/riesgo utilizado en

X X

la manera de esta invención. La cantidad específica segura y efectiva del activo podrá variar con los factores mencionados tales como la condición particular que está siendo tratada, la condición física del sujeto, la naturaleza de la terapia concurrente (en caso de existir alguna), el activo específico utilizado, la forma específica de dosificación, el portador empleado, y el régimen de dosificación deseado. Los agentes para el cuidado oral pueden estar presentes en la composición para el cuidado oral en cantidades que van desde alrededor de 0.001 por ciento hasta alrededor de 5 por ciento por peso de la composición oral, a menos que se especifique de otro modo más adelante.

[0070] Cualquier fuente de ion de fluoruro puede estar presente en la composición oral, tal como las que se recitan en la patente de los Estados Unidos de América números 5.080.887 otorgada a Gaffar et al. Una fuente de ion de fluoruro puede ser levemente o totalmente soluble en agua y de manera típica tiene una función contra las caries. Una fuente de ion de fluoruro (o cualquier fuente de ion) se caracteriza por su habilidad para liberar iones de fluoruro en agua y por la liberación de reacción no deseada con otros compuestos de la composición oral. Pueden encontrarse presentes una o más fuentes de esta naturaleza. Ejemplos de fuentes de este tipo son las sales de fluoruro de amonio y/ o de metal inorgánico y compuestos tales como por ejemplo: fluoruro de sodio, fluoruro de potasio; fluoruro de amonio; fluoruro de calcio, fluoruro cuproso, fluoruro de zinc, fluoruro de bario, fluoruro de sílice de sodio, fluorosilicato de amonio, fluorozirconato de sodio, mono fluoruro fosfato de sodio, fluoruro estannoso, mono- y di- fluoruro fosfato de aluminio y pirofosfato de calcio de sodio fluorurado. La fuente de fluoro puede, de igual modo, ser fluoruro de amina, tales como olaflur (N'-octadeciltrimetilendiamina-N,N,N'-tris(2-etanol)-dihidrofluoruro). En algunas formas de realización, el fluoruro de sodio o el monofluorurofosfato de sodio son preferidos.

[0071] La cantidad de ion de fluoruro que provee la fuente está en función en alguna medida del tipo de fuente, de su solubilidad, y de la forma de la composición oral, pero la misma se encuentra presente en una cantidad no tóxica, por lo general, de alrededor del 0.001 por ciento hasta alrededor de 3.0 por ciento en la composición oral. En una composición de dentífrico, por ejemplo, un gel dental, pasta dental (que incluye crema), polvo dental, o tableta dental, una cantidad de la mencionada fuente, la cual libera hasta alrededor de 5000 ppm de ion F⁻ por peso de la preparación es considerada satisfactoria. Cualquier cantidad mínima adecuada de la mencionada fuente puede ser utilizada, pero es preferible emplear una cantidad suficiente para liberar alrededor de 300 hasta 2000 ppm, con mayor preferencia, alrededor de 800 hasta 1500 ppm de ion de fluoruro.

[0072] En varias formas de realización, la composición oral comprende un agente para el cuidado oral, que comprende una o más fuentes de ion estannoso, que son de ayuda para reducir la gingivitis, placa, cálculos, caries y/ o sensibilidad, por ejemplo. Pueden estar presentes una o más

26 29

de las fuentes de este tipo. Las fuentes de ion estannoso adecuadas incluyen sin limitación, fluoruro estannoso, otros hálidos estannos, tales como dihidrato de cloruro estannoso, pirofosfato estannoso, sales de carboxilato estannoso orgánico, tales como formato estannoso, acetato, gluconato, lactato, tartrato, oxalato, malonato, y citrato, glióxido de etileno estannoso y similares. Una o más de las fuentes de ion estannoso se encuentran presentes y de manera ilustrativa, en una cantidad total de alrededor del 0.01 por ciento hasta alrededor de 10 por ciento, por ejemplo, alrededor del 0.1 por ciento hasta alrededor de 7 por ciento, o de alrededor de 1 por ciento, hasta alrededor de 5 por ciento, por peso, de la composición.

[0073] En determinadas formas de realización de las composiciones orales, la combinación de por lo menos un flavonoide, a por lo menos un flavano y el agente activo para el cuidado oral, que comprende una fuente de ion estannoso proporciona una eficacia superior contra la gingivitis. Además, la combinación de por lo menos un flavonoide de anillo -B libre y por lo menos un flavano con la fuente de ion estannoso parece proveer la estética mejorada a la composición oral, que incluyen estabilidad de color mejorada. En un ejemplo, la composición oral comprende UNIVESTIN® entre alrededor del 0.5 por ciento hasta alrededor del 0.45 por ciento de fluoruro estannoso, de alrededor del 0.6 por ciento de cloruro estannoso.

[0074] En varias formas de realización, la composición oral comprende un agente para el cuidado oral que comprende una o más fuentes de ion de zinc, que pueden ser útiles, por ejemplo, como agentes antimicrobianos, contra el cálculo, o refrescantes del aliento. Las fuentes de ion de zinc adecuadas incluyen sin limitación, acetato de zinc, cloruro de zinc, citrato de zinc, gluconato de zinc, glucinato de zinc, óxido de zinc, sulfato de zinc, citrato de zinc de sodio y similares una o más fuentes de ion de zinc se encuentran presentes de manera opcional e ilustrativa en una cantidad total de alrededor de 0.05 por ciento, hasta alrededor de 3 por ciento, por ejemplo alrededor de 0.1 por ciento hasta alrededor de 1 por ciento, en peso de la composición.

[0075] Las composiciones orales de la presente invención de manera opcional comprenden un agente estimulador de la saliva, útil por ejemplo, para el mejoramiento de la boca seca. Cualquier agente estimulador de la saliva aceptable desde el punto de vista oral puede ser utilizado, incluyendo sin limitación, ácidos alimenticios tales como los ácidos cítrico, láctico, maleico, succínico, ascórbico, adípico, fumárico y tartárico, y mezclas de los mismos. Uno o más de los agentes estimuladores de la saliva se encuentran presentes de manera opcional en una cantidad total efectiva.

[0076] Las composiciones de la presente invención de manera opcional comprenden un antagonista receptor de histamina H₂. Los antagonistas H₂ útiles en la presente incluyen cimetidina, etintidina, ranitidina, ICIA-5165, tiotidina, ORF-17578, lupitidina, donetidina, famotidina, roxatidina, pifatidina, lamitidina, BL-6548, BMY-25271, zaltidina, nizatidina, mifentidina, BMY-52368, SKF-94482, BL-6341A, ICI-162846, ramixotidina, Wy-45727, SR-58042, BMY-25405,

76 79

loxtidina, DA- 4634, bisfentidina, sufotidina, ebrotidina, HE-30-256, D-16637, FRG-8813, FRG-8701, impromidina, L-643728, HB-408.4, y mezclas de los mismos.

[0077] Las composiciones de la presente invención, de manera opcional, comprenden un agente desensibilizante. Los agentes desensibilizantes útiles en la presente incluyen citrato de potasio, cloruro de potasio, tartrato de potasio, bicarbonato de potasio, oxalato de potasio, nitrato de potasio, sales de strontium, y mezclas de los mismos. De manera alternativa, o en agregado, es posible utilizar un analgésico local o sistémico tal como aspirina, codeína, acetaminofen, salicilato de sodio o salicilato trietanolamina.

[0078] Las composiciones orales comprenden un nutriente de manera opcional. Los nutrientes adecuados incluyen vitaminas, minerales, amino ácidos, y mezclas de los mismos. Las vitaminas incluyen vitaminas C y D, tiamina, riboflavina, pantotenato de calcio, niacina, ácido fólico, nicotinamida, piridoxina, cianococobalamina, ácido para-amino benzoico, bioflavonoides, y mezclas de los mismos. Los suplementos nutricionales incluyen aminoácidos (tales como L-triptofano, L-lisina, metionina, treonina, levocarnitina y L-carnitina), lipotrópicos (tales como colina, inositol, betaína, y ácido linoleico), aceite de pescado (que incluye los componentes de los mismos tales como Omega-3 (N-3) ácidos grasos poliinsaturados, ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico), y mezclas de los mismos.

[0079] Las composiciones orales pueden de igual modo incluir, por lo menos, un agente activo contra el cálculo, tales como uno o más de los agentes contra el cálculo recitados en la patente de los Estados Unidos de América núm. 5.292.526 adjudicada a Gaffar et al. En diversas formas de realización, las composiciones incluyen uno o más polifosfatos contra el cálculo. La composición oral puede incluir por lo menos uno, total o parcialmente neutralizado de metal álcali, o de tripolifosfato de amonio, o de sal de hexametafosfato presente en la composición oral en una cantidad efectiva contra el cálculo. La composición oral de igual modo puede incluir, por lo menos, una sal de polifosfato deshidratada molecularmente, lineal, soluble en agua, efectiva en una cantidad contra el cálculo. La composición oral puede de igual modo incluir una mezcla de sales de potasio y de sodio, por lo menos una de las cuales se encuentra presente en una cantidad contra el cálculo, efectiva como un agente de polifosfato contra el cálculo.

[0080] La composición contra el cálculo, de igual modo puede contener una cantidad efectiva contra el cálculo de sal de polifosfato deshidratada molecularmente, lineal, como un agente presente en una mezcla de sales de sodio y de potasio. La proporción de potasio a sodio en la composición puede estar en el orden de alrededor de 3:1, por ejemplo. El polifosfato puede estar presente en la composición oral en diversas cantidades. Un ejemplo de la composición oral comprende un agente activo para el cuidado oral, en el que la proporción por peso de polifosfato a un agente para el cuidado oral se encuentra en el orden en exceso de alrededor de 0.7:1 hasta menos de alrededor de 4:1, o en el que la proporción por peso del agente realizador de eficacia al

ion de polifosfato se encuentra en el orden desde alrededor de 1:6 hasta alrededor de 2.7:1, o en el que la proporción por peso del agente realizador de eficacia a polifosfato está en el orden de alrededor de 1:6 hasta alrededor de 2.7:1. Otros agentes contra el cálculo útiles, incluyen los polímeros de policarboxilato y los copolímeros polivinil metil éter/anhídrido maleico (PVME/MA), tales como GANTREZ®, detallados con anterioridad en el contexto del agente realizador de la biodisponibilidad.

[0081] Con el fin de optimizar la efectividad contra el cálculo de la composición oral es deseable que se encuentran presentes los inhibidores contra la hidrólisis enzimática del polifosfato. Los mencionados agentes son una fuente de fluoruro suficiente para proporcionar 25 ppm hasta 5.000 ppm, o 25 ppm hasta 2.000 ppm de iones de fluoruro a una cantidad de alrededor del 0.01 por ciento hasta alrededor de 5 por ciento por peso, y desde 0 por ciento hasta 3 por ciento de un policarboxilato polimérico aniónico sintético que tiene un peso molecular de alrededor de 1.000 hasta alrededor de 1.000.000, con preferencia, alrededor de 30.000 hasta alrededor de 500.000.

[0082] Cuando se elabora la composición oral disolviendo inicialmente un polifosfato con un agente anti bacteriano para el cuidado oral de manera opcional en un humectante, y un agente activo de superficie y se agrega de manera incrementada el agente realizador de biodisponibilidad a la composición oral resultante, especialmente cuando el agente realizador de la eficacia es un policarboxilato polimérico tal como Gantrez ®, la solución se vuelve clara y puede ser caracterizada como una "micro emulsión". A medida que la cantidad del agente realizador de la bio disponibilidad en el mismo se incrementa de manera tal que la composición oral contiene, por lo menos, alrededor de 2.2 por ciento por peso de la misma, la solución se vuelve nubosa y puede ser caracterizada como una "macro emulsión". En el mencionado tipo de composiciones de "macro emulsión", el efecto contra la placa del agente antibacteriano opcional parece ser optimizado.

[0083] Las composiciones de la presente invención comprenden de manera opcional, un abrasivo. En varias formas de realización es útil, por ejemplo, como un agente pulidor. Es posible utilizar cualquier abrasivo aceptable desde el punto de vista oral, pero se debe seleccionar el tipo, la delgadez (tamaño de la partícula) y la cantidad de abrasivo de modo tal, que el esmalte del diente no sea abrasado de manera excesiva en el uso normal de la composición. Los abrasivos adecuados incluyen sílice, por ejemplo, en forma de gel de sílice, sílice hidratado o sílice precipitado, alúmina, fosfatos insolubles, carbonato de calcio, abrasivos resinosos, tales como productos de condensación de formaldehído-urea, y mezclas de los mismos. Entre los fosfatos insolubles útiles como abrasivos se encuentran los ortofosfatos, los polimetafosfatos y los pirofosfatos. Ejemplos ilustrativos de éstos incluyen el dihidrato ortofosfato dicalcio, pirofosfato de calcio, pirofosfato de calcio β, fosfato tricalcio, polimetafosfato de calcio, y polimetafosfato de sodio insoluble. Uno o más abrasivos se encuentran presentes de manera opcional, en una cantidad total efectiva de abrasivo, de manera típica, desde alrededor de 5 por ciento hasta alrededor de 70

219

por ciento, por ejemplo, alrededor del 10 por ciento hasta alrededor de 50 por ciento, o desde alrededor de 15 por ciento hasta alrededor de 30 por ciento por peso de la composición. El tamaño promedio de partícula de un abrasivo, en caso de encontrarse presente, es por lo general, de alrededor de 0.1 μm hasta alrededor del 30 μm , por ejemplo, alrededor de 1 μm hasta alrededor del 20 μm o alrededor de 5 μm , hasta alrededor de 15 μm .

[0084] En determinadas formas de realización, el agente activo para el cuidado oral de la composición oral comprende cualquiera de los agentes activos para el cuidado oral adicionales que se ilustra de manera ejemplar más adelante, que no han sido descriptos con anterioridad, que incluyen alfa ionona, extracto de semilla de uva, timol, eugenol, mentol, geraniol, carvacrol, citral, eucaliptol, 8-hidroxiquinolina, sales, compuestos de cobre (II) tales como cloruro de cobre (II), sulfato e hidróxido, ácido ftálico y sales de los mismos tales como ftalato monopotasio de magnesio, sanguinarina, salicilanilida, salicilanilidas halogenadas, bromuro domifen, sulfonamidas, y derivados de piperidino tales como delmopinol y octapinol.

[0085] Las composiciones orales comprenden un vehículo o un portador aceptable desde punto de vista oral. El portador puede ser una fase líquida, semisólido, o sólida, en forma de un enjuague bucal, un dentífrico (que incluye pastas dentales, polvos dentales, y pastas de profilaxis), golosinas (que incluyen pastillas y gomas), medicamentos, películas, o cualquier otra forma conocida por parte de aquellas personas idóneas en la especialidad. La selección de los componentes portadores específicos están en función de la forma del producto deseado.

[0086] La composición oral de la presente invención puede realizarse por cualquiera de los métodos conocidos en la especialidad para la combinación de ingredientes con el fin de elaborar composiciones para el cuidado oral. Ejemplos de métodos que puede ser utilizados están establecidos en: la Patente de los Estados Unidos de América núm. 6.403.059 otorgada a Martín et al., Clinical Pharmacology for Dental Professionals (Mosby Year Book, Inc., 3rd Ed., 1989); Mosby's Dental Hygiene; Concepts, Cases and Competences, (Daniel, Susan L. Harfst. And Sherry A. eds. Elsevier Science Health Div., 2002); y Ernest W. Flick., Cosmetic and Toiletry Formulations, 2nd ed.).

[0087] Los ingredientes convencionales que se pueden utilizar para formar los portadores colocados en la lista anterior son bien conocidos por aquellas personas hábiles en especialidad. Cualquier vehículo aceptable desde punto de vista oral puede ser utilizado, tales como aquellos que se describen en la patente de los Estados Unidos de América núm. 4.894.220 otorgada a Nabi et al. En la manera como es reconocido por aquellas personas hábiles en especialidad, las composiciones orales incluyen de manera opcional otros materiales, además de aquellos componentes descriptos con anterioridad, que incluyen por ejemplo, los agentes activos de superficie, tales como los surfactantes, los emulsificadores, y los moduladores de espuma, los modificadores de la viscosidad, y espesantes, humectantes, diluyentes, agentes modificadores del

22 20

pH adicionales, hemolientes, humectantes, agentes de sensación bucal, agentes dulcificantes, agentes de sabor, colorantes, preservantes, solventes, tales como agua y combinaciones de los mismos. Se comprenderá que a la vez que los atributos generales de cada una de las categorías de materiales pueden diferir, existen algunos atributos comunes y cualquier material dado puede servir para propósitos múltiples dentro de dos o más de las mencionadas categorías de materiales. Con preferencia, los materiales portadores de este tipo son seleccionados por su compatibilidad y estabilidad con todos los constituyentes del ingrediente activo, que incluyen los flavonoles de anillo-B libre y los flavanos y uno o más de los compuestos de agentes activos para el cuidado oral opcionales seleccionados para la composición oral. Además, de la manera como se ha descrito con anterioridad, el ingrediente portador puede, de igual modo, servir como un agente realzador de la biodisponibilidad, ya sea como un agente realzador de la eficacia, o como un agente de solubilización para los ingredientes activos.

[0088] Los agentes activos de superficie útiles se han revelado con anterioridad en el contexto del agente realzador de la bio disponibilidad que incluye un agente de solubilización. Los agentes activos de superficie, por lo general constituyen un aspecto importante de la composición oral, ya que los mismos pueden funcionar como surfactantes, emulsificadores, moduladores de espuma, y/o agentes de dispersión del ingrediente activo. Su selección para la compatibilidad con los constituyentes del ingrediente activo es importante. Por ejemplo, en las formas de realización en las que la composición oral tiene un ingrediente activo que comprende un agente activo catiónico para el cuidado oral, se prefiere que el portador comprenda surfactantes que no sean fuertemente aniónicos, ya que los mencionados compuestos aniónicos pueden unirse con el ingrediente activo catiónico, reduciendo potencialmente su biodisponibilidad. Los agentes activos de superficie adecuados, incluyen aquellos que fueron descritos con anterioridad en el contexto del agente realzador de biodisponibilidad/solubilidad y son aquellos que son razonablemente estables y que contienen espuma a través de una amplia gama de pH. En determinadas formas de realización se encuentran presentes uno o más agentes activos de superficie en la composición oral, en el orden de alrededor de 0.001 por ciento hasta alrededor de 5 por ciento, con preferencia desde alrededor de 0.5 por ciento hasta alrededor de 2.5 por ciento.

[0089] La composición oral puede de igual modo incluir un agente espesante. Es posible utilizar cualquier agente espesante bien conocido por aquellas personas idóneas en la especialidad, tales como aquellos que se revelan en en las Patentes de los Estados Unidos de América números 6.692.726 otorgada a Morgan et al., y 6.696.047 otorgada a Scott et al. Uno o más agentes espesantes se encuentran presentes de manera opcional en una cantidad total de alrededor del 0.01 por ciento hasta alrededor del 15 por ciento por ejemplo, de alrededor de 0.1 por ciento hasta alrededor del 10 por ciento, o desde alrededor del 0.2 por ciento hasta alrededor del 5 por ciento por peso de la composición oral.

[0090] En las formas de realización en las que la composición oral se encuentra en forma de un enjuague bucal, un portador a modo de ejemplo es substancialmente líquido. El término "enjuague bucal" incluye lavados, rociados, enjuagues, irrigantes y similares. En preparaciones de este tipo, el portador aceptable desde el punto de vista oral, de manera típica tiene una fase acuosa que comprende ya sea agua, o una mezcla de agua y alcohol. Además, en varias formas de realización, el portador oral, de manera típica tiene un humectante, un surfactante, un agente regulador del pH, y un agente dulcificante y/ o de sabor (tales como aquellos que se ha descrito con anterioridad).

[0091] Por ejemplo, un vehículo de enjuague bucal puede ser una mezcla de alcohol y agua. Por lo general, la proporción por peso de agua a alcohol se encuentra en el orden de alrededor de 1:1 hasta alrededor del 20:1, con preferencia, de alrededor de 3:1 hasta 10:1 y con mayor preferencia, de alrededor de 4:1 hasta alrededor de 6:1. La cantidad total de la mezcla de alcohol y agua en, por ejemplo, un lavado bucal es de manera típica, del orden de alrededor del 70 por ciento hasta alrededor del 99.9 por ciento por peso. El alcohol es con preferencia no tóxico, tal como etanol o isopropanol. Un humectante, tal como glicerina, sorbitol, o xilitol puede encontrarse presente en una cantidad de alrededor del 10 al 30 por ciento por peso. La composición oral puede contener agua en alrededor de 5 por ciento hasta alrededor del 30 por ciento por peso. Las composiciones orales líquidas, de manera típica contienen alrededor de 50 a 85 por ciento por peso de humectante, tales como glicerina, sorbitol, y/ o xilitol. Algunos materiales se encuentran disponibles en soluciones acuosas, tales como sorbitol, que se proporciona en la soluciones acuosas al 70 por ciento. El etanol es un alcohol no- tóxico preferido. Se cree que el alcohol ayuda en la disolución de los agentes insolubles en agua para el cuidado oral, así como también, la mezcla de los flavonoides de anillo -B libre y los flavanos en esencias que actúan como un agente de solubilización.

[0092] En las formas de realización en las que una composición oral se encuentra en forma de una golosina, un portador a modo de ejemplo es substancialmente sólido o semisólido. Los portadores de golosinas son bien conocidos en la especialidad. Para una pastilla, el portador comprende, de manera típica una base material para pastilla (por ejemplo, que comprende un derivado de poliol no cariogénico y/ o almidón/ azúcar), un emulsificante, un lubricante, un agente de sabor, un espesante, y opcionalmente, un material de revestimiento. Los portadores de goma de mascar, por lo general, tienen una base de goma de mascar, uno o más agentes plastificantes, un agente dulcificante y un agente de sabor.

[0093] En las formas de realización en las que una composición oral se encuentra en forma de una película, un portador a modo de ejemplo es substancialmente sólido o semisólido. Por lo general, los portadores de película de este tipo comprenden un agente formador de película soluble en agua, o que se puede dispersar, tales como polímero hidrofílico. De manera opcional, el

portador de película puede de igual modo comprende polímeros formadores de película hidrofóbica, ya sea como una capa de base removible, o mezclada con un polímero formador de película hidrofílica. Los portadores de película, de manera opcional, comprenden plastificantes, agentes activos de superficie, agentes de rellenos, agentes aumentadores de volumen y agentes modificadores de viscosidad.

[0094] En las formas de realización en las que una composición oral se encuentra en forma de un dentífrico, un portador a modo de ejemplo es substancialmente semisólido o sólido. Los dentífricos, de manera típica contienen agentes activos de superficie, humectantes, agentes modificadores de viscosidad y/o espesantes, abrasivos, solventes, tal como agua, agentes de sabor, y agentes endulzantes.

[0095] En un ejemplo de un dentífrico, el portador comprende una fase de agua y un humectante. Para determinados dentífricos, la fase de agua y de humectante líquida comprende por lo menos, alrededor del 10 por ciento por peso de la composición oral. Sin embargo, con preferencia un humectante comprende propilenglicol, el que sirve como un agente realzador de la biodisponibilidad, es decir un agente de solubilización, que ayuda para solubilización de la mezcla de flavonoides de anillo -B libre / flavanos (y cualesquier agentes para el cuidado oral substancialmente insolubles en agua). En determinadas formas de realización, el restante del humectante es con preferencia glicerina y/ o sorbitol o xilitol. El agua se encuentra presente de manera típica en una cantidad de por lo menos alrededor de 3 por ciento por peso: y glicerina y/ o sorbitol y/ o xilitol, de manera típica en una cantidad total de alrededor de 6.5 hasta 75 por ciento en peso de la preparación oral, más típicamente alrededor del 10 hasta 75 por ciento, y junto con el humectante de solubilización, los componentes humectantes de manera típica alcanzan hasta alrededor de 7 hasta el 80 por ciento en peso de la preparación oral. Además, determinados ingredientes se proveen en el comercio en soluciones acuosas (por ejemplo, el sorbitol se encuentra en soluciones acuosas al 70 por ciento). Cuando la composición contiene un agente para el cuidado oral substancialmente antibacteriano no- iónico insoluble en agua, la composición tiene una mínima cantidad de polietilenglicol, en particular de un promedio de peso molecular de 600 o más, ya que el polietilenglicol es considerado como inhibidor de la actividad antibacteriana de determinados agentes antibacterianos no catiónicos, aún cuando otros componentes, tales como propilenglicol se encuentra presente para efectuar su solubilización.

[0096] En formas de realización en las que la composición oral se encuentra en forma de un medicamento, tal como un gel no abrasivo o un ungüento, este puede ser aplicado al surco gingival o margen y puede ser utilizado en conjunto con los vendajes de heridas, gasas, películas, y similares. Los geles de este tipo pueden incluir tanto los geles acuosos como los no acuosos. Los geles acuosos, por lo general, comprenden una base de polímero, un espesante, un humectante, un agente de sabor, un agente dulcificante, y un solvente, de manera típica incluyen

agua.

[0097] La presente invención proporciona métodos y procesos para utilizar las composiciones orales de la presente invención con el fin de tratar e inhibir las condiciones orales, tales como las condiciones inflamatorias orales, la placa dental, el cálculo dental, todos los cuales pueden conducir a la gingivitis y/o periodontitis. Además, la presente invención provee el empaque comercial para la distribución y el almacenamiento de las composiciones orales.

[0098] Las composiciones orales pueden ser aplicadas al sujeto en cualquier manera adecuada de la manera conocida en la especialidad. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser aplicadas a la cavidad oral del sujeto utilizando un aplicador adecuado o un dispositivo de entrega, tal como un cepillo, una cinta dental, una película, una jeringa, una cinta, una píldora, o cualquier otro aplicador o dispositivo de entrega que es conocido en la especialidad. Las composiciones puede ser utilizadas en métodos profilácticos y procesos con el fin de promover el mantenimiento de la salud oral, la apariencia, y la frescura del aliento. Las composiciones orales pueden ser aplicadas de manera repetida al sujeto durante una cantidad de días, de acuerdo con un esquema de tratamiento particular para tratar y/o inhibir las condiciones inflamatorias, la placa dental, o los cálculos dentales. Las instrucciones que disponen el esquema de tratamiento pueden ser provistas en el empaque comercial.

[0099] La presente invención es además ilustrada a través de los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo I

Las composiciones de dentífrico de la presente invención se realizan mediante la combinación de los siguientes ingredientes de la manera como se detalla en las Tablas 1 y 2:

Tabla 1

INGREDIENTES	DENTIFRICO I	DENTIFRICO II
Sorbitol (Solución Acuosa al 70%)	20.85	20.85
Abrasivo de Sílice	20	20
Glicerina	20	20
Agua	15.41	15.11
GANTREZ®	15	15
Sulfato Lauril de Sodio	1.5	1.5
Sílice Amorfo	1.5	1.5
Hidróxido de Sodio	1.2	1.2
Sodio CMC	1.1	1.1
Sabor	1	1
Propilen Glicol	0.5	0.5
Dióxido de Titanio	0.5	0.5
Carrageenan	0.4	0.4
Sacarina de Sodio	0.3	0.3
Fluoruro de Sodio	0.24	0.24
triclosan	0	0.3

26 36

INGREDIENTES	DENTIFRICO I	DENTIFRICO II
UNIVESTIN®	0.5	0.5

Tabla II

INGREDIENTES	DENTIFRICO 3	DENTIFRICO 4	DENTIFRICO 5	DENTIFRICO 6	DENTIFRICO 7	DENTIFRICO 8
Propilen Glicol	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
UNIVESTIN	0.5	0.5	0.5	---	0.5	0.5
Acido Citrico Anhidro	---	0.6	---	---	---	---
Dihidrato Citrato Trisodio	---	3.0	---	---	---	---
Fluoruro de Sodio	0.243	---	0.243	0.243	0.243	---
Monofluorofosfato de Sodio	---	---	---	---	---	0.243
Fluoruro Estannoso	---	0.454	---	---	---	---
Cloruro Estannoso	---	1.5	0.2	0.2	0.2	0.2
Glicerina	20.0	21.65	20.0	20.0	20.0	20.0
Sodio CMC	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
Iota Carrageenan	0.4	---	0.4	0.4	0.4	0.4
Sorbitol	20.85	20.85	20.85	20.85	20.85	20.85
Sacarina de Sodio	0.3	0.5	0.3	0.3	0.3	0.3
Pirofosfato Tetrasodio	---	2	---	---	---	---
Dióxido de Titanio	---	0.5	---	---	---	---
Hidróxido de Sodio	1.2	c.s.*	1.2	1.2	1.2	1.2
GANTREZ®	---	---	---	2.0	2.0	2.0
ZEODENT® 115- Abrasivo	10-	10	10	20	20	20
SILODENT® XWA 650-Silice de Alta Limpieza	10	10	10	---	---	---
ZEODENT® 165- Espesante	1.5	3.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Sabor	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
triclosan	---	---	---	0.3	0.3	0.3
Sulfato Lauril Sodio	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Agua	Resto	Resto	Resto	Resto	Resto	Resto

*Cantidad suficiente para establecer un pH entre alrededor de 5 – 8.

El dentifrico resultante puede ser aplicado con un cepillo u otro aplicador a las superficies orales.

[00100] Los ejemplos y otras formas de realización que se describen en la presente se realizan a modo de ejemplo y no tienen la intención de limitar la descripción del alcance total de las composiciones y los métodos de esta invención. Los cambios equivalentes, las modificaciones y las variaciones de las formas de realización específicas, los materiales, las composiciones y los métodos pueden realizarse dentro del ámbito de la presente invención, con sustancialmente resultados similares.

27 97

REIVINDICACIONES

Nosotros reivindicamos:

1. Una composición oral que comprende:
un flavonoide de anillo – B libre;
un flavano; y
un agente realzador de la biodisponibilidad para el flavonoide y/o el flavano.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente realzador de la biodisponibilidad es por lo menos uno de un agente de solubilización y un agente realzador de la eficacia.
3. La composición acuerdo con la reivindicación 2, en la que el agente realzador de la biodisponibilidad comprende un agente realzador de la eficacia que es un polímero aniónico o un copolímero que comprende un grupo realzador de la entrega y un grupo realzador de la retención, en la que el grupo realzador de la entrega realza la entrega del flavonoide y del flavano al tejido oral y el grupo realzador de la retención realza la retención del flavonoide y el flavano por el tejido oral.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el realzador de la biodisponibilidad comprende el agente de solubilización que es seleccionado a partir de un éter, una cetona, un glicol, una grasa, un aceite, un lípido, un surfactante, un alcohol, un humectante, una pirrolidona, una polipirrolidona, y mezclas de los mismos.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente realzador de la biodisponibilidad es seleccionado a partir de un policarboxilato polimérico que tiene un peso molecular promedio de alrededor de 100 hasta alrededor de 5.000.000 y un polímero fosfonato polimérico aniónico que tiene un promedio de peso molecular de alrededor de 100 hasta alrededor de 1.000.000.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente realzador de la biodisponibilidad comprende un copolímero aniónico de ácido maleico o anhídrido con otro monómero polimerizable etilénicamente insaturado.
7. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende un agente activo para el cuidado oral que es seleccionado a partir del grupo que consiste en: un agente anti bacteriano, un agente antimicrobiano, un agente contra las caries, un agente contra el sarro, un agente anti adherente, un agente de interrupción de la bio película, un agente antiinflamatorio, un antibiótico, y mezclas de los mismos.
8. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende un agente activo para el cuidado oral que comprende un compuesto no iónico.
9. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende un agente activo para el cuidado oral que comprende 2',4,4'-tricloro-2-hidroxi-difenil éter (triclosan).

27 33

10. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende un agente activo para el cuidado oral seleccionado a partir del grupo que consiste en:

cloruro de benzetonio, octenidina, hexetidina, hexamidina, cloruro piridinio cetil, clohexidina, alexidina, N^o – cocoil- L-arginina metil éster, N^o – cocoil-L arginina etil éster, N^o – cocoil-L –arginina propil éster, N^o – estearoil-L-arginina metil éster, N^o – estearoil-L- arginina etil éster, N^o – lauroil-L- arginina etil éster, 2',4,4'-tricloro-2-hidroxi-difenil éter (triclosan), fuente de ion estannoso, fuente de ion de fluoruro, fuente de ion de zinc, sales y mezclas de los mismos.

11. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el flavonoide de anillo - B libre y el flavano se encuentran presentes respectivamente en una cantidad de alrededor de 0.001 % hasta alrededor del 5 % en peso de la composición.

→ 12. Una composición oral que comprende:

un flavonoide de anillo – B libre;

un flavano; y

un agente realzador de la biodisponibilidad para el flavonoide y/o el flavano;y

un agente antibacteriano no iónico.

13. La composición de acuerdo con la reivindicación 12. en la que el agente antibacteriano no iónico comprende 2',4,4'-tricloro-2-hidroxi-difenil éter(triclosan).

14. La composición de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el agente realzador de la biodisponibilidad es por lo menos uno de un agente de solubilización y un agente realzador de la eficacia.

15. La composición acuerdo con la reivindicación 14, en la que el agente realzador de la biodisponibilidad comprende el agente realzador de la eficacia que es un polímero aniónico o un copolímero que comprende un grupo realzador de la entrega y un grupo realzador de la retención, en la que el grupo realzador de la entrega realza la entrega del flavonoide y del flavano al tejido oral y el grupo realzador de la retención realza la retención del flavonoide y del flavano por el tejido oral.

16. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, en la que el realzador de la biodisponibilidad comprende el agente de solubilización que es seleccionado a partir de un éter, una cetona, un glicol, una grasa, un aceite, un lípido, un surfactante, un alcohol, un humectante, una pirrolidona, una polipirrolidona, y mezclas de los mismos.

17. La composición de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el agente realzador de la biodisponibilidad es seleccionado a partir de un policarboxilato polimérico que tiene un peso molecular promedio de alrededor de 100 hasta alrededor de 5.000.000 y un polímero fosfonato polimérico aniónico que tiene un promedio de peso molecular de alrededor de 100 hasta alrededor de 1.000.000.

18. La composición de acuerdo con la reivindicación 12, que además comprende un agente

activo para el cuidado oral seleccionado a partir del grupo que consiste en: un agente anti bacteriano, un agente antimicrobiano, un agente contra las caries, un agente contra el sarro, un agente anti adhesivo, un agente de interrupción de la biopelícula, un agente antiinflamatorio, un antibiótico, y mezclas de los mismos.

19. La composición de acuerdo con la reivindicación 12, que además comprende un agente activo para el cuidado oral seleccionado a partir del grupo que consiste en cloruro de benzetonio, octenidina, hexetidina, hexamidina, cloruro piridinio cetil, clohexidina, alexidina, N^o – cocoil-L-arginina metil éster, N^o– cocoil-L arginina etil éster, N^o –cocoil-L–arginina propil éster, N^o–estearoil-L-arginina metil éster, N^o – estearoil-L- arginina etil éster, N^o – lauroil-L- arginina etil éster, fuente de ion-estannoso, fuente de ion de fluoruro, fuente de ion de zinc, sales y mezclas de los mismos.

20. La composición de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el flavonoide de anillo - B libre y el flavano se encuentran presentes respectivamente en una cantidad de alrededor de 0.001 % hasta alrededor del 5 % por peso de la composición.

21. Una composición oral que comprende:

un flavonoide de anillo – B libre;

un flavano; y

un agente activo para el cuidado oral.

22. La composición de acuerdo con la reivindicación 21, en la que el flavonoide de anillo - B libre y el flavano se encuentran presentes respectivamente en una cantidad de alrededor de 0.001 % hasta alrededor del 5 % en peso de la composición.

23. La composición de acuerdo con la reivindicación 21, en la que la composición para el cuidado oral comprende el compuesto activo para el cuidado oral presente en una cantidad de alrededor de 0.001 % hasta alrededor del 5 % por peso.

24. La composición de acuerdo con la reivindicación 21, en la que el agente activo para el cuidado oral es seleccionado a partir del grupo que consiste en: un agente anti bacteriano, un agente antimicrobiano, un agente contra las caries, un agente contra el sarro, un agente anti adhesivo, un agente de interrupción de la biopelícula, un agente antiinflamatorio, un antibiótico, y mezclas de los mismos.

25. La composición de acuerdo con la reivindicación 21, en la que el agente activo para el cuidado oral que comprende un compuesto no iónico.

26. La composición de acuerdo con la reivindicación 25, en la el agente activo para el cuidado oral que comprende 2',4,4'-tricloro-2-hidroxi-difenil éter (triclosan).

27. La composición de acuerdo con la reivindicación 21, en la que el agente activo para el cuidado oral comprende un ingrediente activo seleccionado a partir del grupo que consiste en: cloruro de benzetonio, octenidina, hexetidina, hexamidina, cloruro piridinio cetil, clohexidina,

ag do

alexidina, N^o- cocoil-L-arginina metil éster, N^o-cocoil-L arginina etil éster, N^o- cocoil-L-arginina propil éster, N^o-estearoil-L-arginina metil éster, N^o- estearoil-L-arginina etil éster, N^o- lauroil-L-arginina etil éster, 2',4,4'-tricloro-2-hidroxi-difenil éter (triclosan), fuente de ion estannoso, fuente de ion de fluoruro, fuente de ion de zinc, sales y mezclas de los mismos.

28. La composición de acuerdo con la reivindicación 21, que además comprende un agente realzador de la biodisponibilidad para el flavonoide y / o el flavano.

29. La composición de acuerdo con la reivindicación 28, en la que el agente realzador de la biodisponibilidad es por lo menos uno de un agente de solubilización y un agente realzador de la eficacia.

30. La composición acuerdo con la reivindicación 28, en la que el agente realzador de la biodisponibilidad es uno o más del agente realzador de la eficacia que es un polímero aniónico o un copolímero que comprende un grupo realzador de la entrega y un grupo realzador de la retención, en la que el grupo realzador de la entrega realza la entrega del flavonoide y del flavano al tejido oral y el grupo realzador de la retención realza la retención del flavonoide y del flavano por el tejido oral, y en la que el agente de solubilización es seleccionado a partir de un éter, una cetona, un glicol, una grasa, un aceite, un lípido, un surfactante, un alcohol, un humectante, una pirrolidona, una polipirrolidona, y mezclas de los mismos.

31. La composición de acuerdo con la reivindicación 28, en la que el agente realzador de la biodisponibilidad es seleccionado a partir de un policarboxilato polimérico que tiene un peso molecular promedio de alrededor de 100 hasta alrededor de 5.000.000 y un polímero fosfonato polimérico aniónico que tiene un promedio de peso molecular de alrededor de 100 hasta alrededor de 1.000.000.

32. Una composición oral que comprende:

un flavonoide de anillo ~ B libre;

un flavano; y

un agente activo para el cuidado oral que comprende una fuente de ion estannoso.

33. La composición de acuerdo con la reivindicación 32, en la que los iones estannosos se encuentran presentes en una cantidad de alrededor de 0.1 % hasta alrededor del 10 % en peso de la composición.

34. La composición de acuerdo con la reivindicación 32, en la que la fuente de ion estannoso es seleccionada a partir del grupo que consiste en fluoruro estannoso, cloruro estannoso, pirofosfato estannoso, formato estannoso, acetato estannoso, gluconato estannoso, lactato estannoso, tartrato estannoso, oxalato estannoso, malonato estannoso, citrato estannoso, etileno estannoso, glióxido estannoso y mezclas de los mismos.

35. La composición de acuerdo con la reivindicación 32, que además comprende una o más de una fuente de ion de fluoruro y una fuente de ion de zinc.

af al

36. La composición de acuerdo con la reivindicación 32, que además comprende un agente activo adicional para el cuidado oral.
37. La composición de acuerdo con la reivindicación 36, en la que el agente adicional activo para el cuidado oral es seleccionado a partir del grupo que consiste en: un agente anti bacteriano, un agente antimicrobiano, un agente contra las caries, un agente contra el sarro, un agente anti adhesivo, un agente de interrupción de la biopelícula, un agente antiinflamatorio, un antibiótico, y mezclas de los mismos.
38. La composición de acuerdo con la reivindicación 32, que además comprende un agente realzador de la biodisponibilidad para el flavonoide y/o el flavano que comprende por lo menos uno de: un agente de solubilización y un agente realzador de la eficacia.
39. La composición de acuerdo con la reivindicación 32, que además comprende un portador que incluye un colorante, en el que la fuente de ion estannoso promueve la estabilidad de color de la composición oral.
40. Una composición oral que comprende:
un flavonoide de anillo - B libre;
un flavano; y
un agente activo para el cuidado oral que comprende un compuesto catiónico.
41. La composición de acuerdo con la reivindicación 40, en la que el compuesto catiónico es seleccionado a partir del grupo que consiste en: cloruro de benzetonio, octenidina, hexetidina, hexamidina, cloruro piridinio cetil, clohexidina, alexidina, N^o- cocoil-L-arginina metil éster, N^o- cocoil-L-arginina etil éster, N^o- cocoil-L-arginina propil éster, N^o- estearoil-L-arginina metil éster, N^o-estearoil-L-arginina etil éster, N^o- lauroil-L-arginina etil éster, sales y mezclas de los mismos.
42. La composición de acuerdo con la reivindicación 40, en la que el agente activo para el cuidado oral comprende hidrocloreto de etil lauroil arginina (ELAH).
43. La composición de acuerdo con la reivindicación 40, que además comprende un agente realzador de la biodisponibilidad para el flavonoide y/o el flavano que comprende por lo menos uno de: un agente realzador de la eficacia y un agente de solubilización.
44. Un método para la inhibición y/o el tratamiento de una condición inflamatoria en un sujeto mamífero que comprende la administración a la cavidad oral del sujeto de una cantidad efectiva de una composición oral que comprende un flavonoide de anillo -B libre, un flavano, y un agente realzador de la biodisponibilidad para incrementar la biodisponibilidad del flavonoide y/ o del flavano en el tejido oral en la cavidad oral.
45. El método de acuerdo con la reivindicación 44, en el que el flavonoide de anillo -B libre y el flavano se encuentran presentes respectivamente en una cantidad de alrededor de 0.001 % hasta alrededor del 5 % en peso de la composición.
46. El método de acuerdo con la reivindicación 44, en el que el agente realzador de la

at az

biodisponibilidad es seleccionado a partir de un policarboxilato polimérico que tiene un peso molecular promedio de alrededor de 100 hasta alrededor de 5.000.000 y un polímero fosfonato polimérico aniónico que tiene un promedio de peso molecular de alrededor de 100 hasta alrededor de 1.000.000.

47. El método de acuerdo con la reivindicación 44, en la que la composición además comprende un agente seleccionado a partir del grupo que consiste en: un agente anti bacteriano, un agente antimicrobiano, un agente contra las caries, un agente contra el sarro, un agente anti adherente, un agente de interrupción de la biopelícula, un agente antiinflamatorio, un antibiótico, y mezclas de los mismos.

27 23

RESUMEN DE LA REVELACIÓN

Composiciones que contienen: un flavonoide de anillo -B libre y un flavano; así como también por lo menos un agente realzador de la biodisponibilidad. De igual modo se proporcionan métodos para utilizar las composiciones orales.

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

att ad

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

This public document

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

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

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

Certified

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

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

8. No. NYC-9786540B

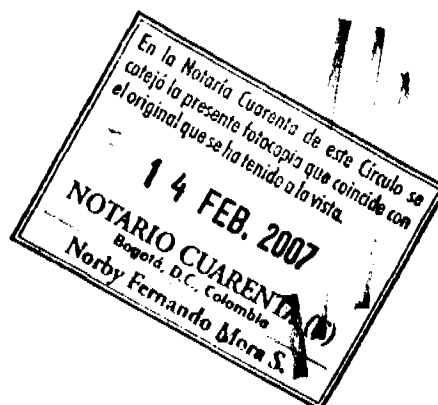
9. Seal/Stamp

10. Signature



Aqil M. Qureshi

Special Deputy Secretary of State



Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

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

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

A este efecto, lo(s) facuto(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

en

Firma

Nombre

I (We)

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

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

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

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

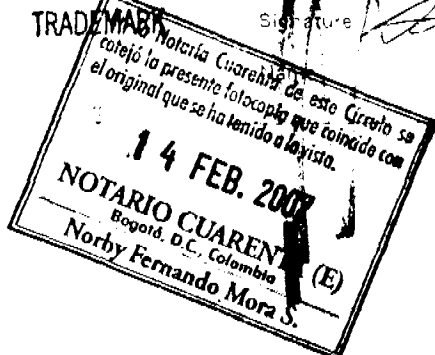
This power includes the faculty to ratify or confirm, desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO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

Granted and signed in New York, N.Y.

VICE PRESIDENT &
ASSOCIATE GENERAL COUNSEL

TRADE MARK

Signature



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

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

de

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

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

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

COUNTY

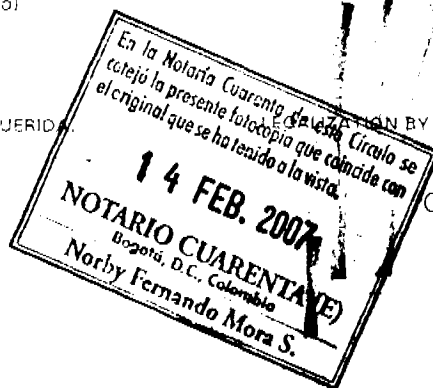
ROSIE S. DIZON
Notary Public, State of New York
No. 31-4941117
Qualified in New York County
Commission Expires Aug. 15, 2002

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

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

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA



On this OCT 29 day of personally appeared before me

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

SCOTT E THOMPSON
VICE PRESIDENT &
ASSOCIATE GENERAL COUNSEL
TRADEMARK
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

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

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

State of Delaware
under date of May 13, 1997

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

Notary Public (Seal)

On this OCT 29 day of personally appeared before me

SCOTT E THOMPSON

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

Notary Public (Seal)

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

State of New York
County of New York,

CLERK
NEW YORK
COUNTY

252373

Form 1

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

Rosie S. Dizon

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

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

OCT 30 2001

FEE PAID \$3.00

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



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



~~Q9~~ 19

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

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

Rosie S. Dizon

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

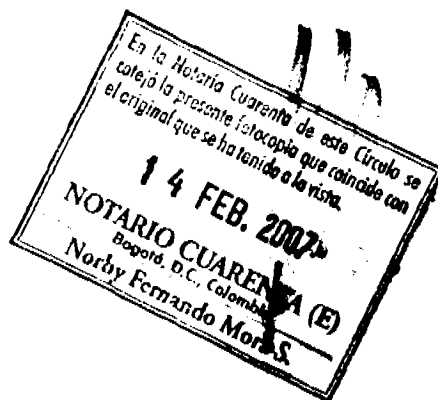
CÓMO TESTIGO DE LO MISMO, he fijado al presente mi firma t mi sello
oficial este

30 de Octubre de 2001

TARIFA PAGADA \$3.00

(Firma)

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





GAVIRI A

ORGANIZACIÓN ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serial

5562241

Datos de la oficina de registro							
Clase de oficina:	Registraduría	Notaria	☒	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código
País: Departamento: Municipio: Corregimiento o Inspección de Policía:							
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.						NOTARIA 32 ^a	

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

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

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

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

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

Fecha de inscripción	
Año	2004
10	02
Notario y Firma del funcionario que autentica	
BLANCA TRUJILLO RESTREPO	

PADRES: ALFONSO CASTRO	
MERCEDES DUQUE	
ESPACIO PARA NOTAS	

NOTARIA 32

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

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

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

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: 5762281
que expide en la ciudad de Bogotá D.C., hoy: 05 NOV. 2006

NELSON FLORES G.
SECRETARIO DELEGADO

NELSON FLORES G.
SECRETARIO DELEGADO PARA COPIAS
DECRETO 1334 DE 1989



No. 07-063480- -00000-0000

Fecha: 2007-06-22 16:49:07 Dep: 2020 NULCREACIONES
 Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act: 411 PRESENTACION Folios: 100

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

FLB
Firma Responsable

Fecha 24 JUN. 2007

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

162
102

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

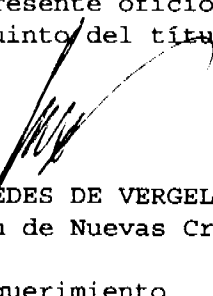
REFERENCIA	Radicación No.	7 63480
	Solicitud internacional	pct/us2005/046522
	Fecha inicio fase nacional	22/07/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10993

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

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

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 JUL 2007
adpall