



QF
Organización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Handwritten signature

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. 08-8461

54. TITULO COMPOSICIONES ORALES QUE TIENEN INGREDIENTES CATIONICOS
ACTIVOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 8/41 11/3/24 11/8/43
A61Q 11/00

71. SOLICITANTE COLGATE - PALMOLIVE COMPANY

DOMICILIO NUEVA YORK, NY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. _____

SS

PETITORIO

AS: 100106117



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-008461 - 00000-0000

Fecha: 2008-01-29 16:22:57 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 96FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

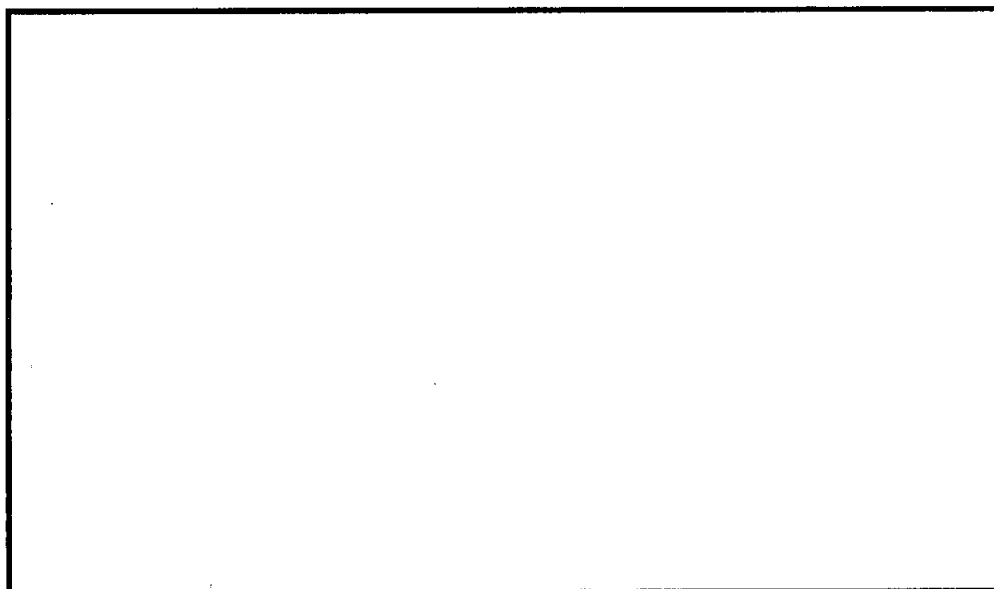
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: COLGATE – PALMOLIVE COMPANY Dirección: 300 Park Avenue, New York, New York 10022, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América Lugar de Constitución: Estados Unidos de América Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACIÓN 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:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 80.410.337 TP 57492	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Jeffrey MILLER, Thomas J. BOYD, Evangelia S. ARVANITIDOU, Michael PRENCIPE, Andre MORGAN. Dirección: 145 Marsh Avenue, Sayreville, New Jersey 08872, US; 226 High Street, Metuchen, New Jersey 08840, US; 165 Jackson Avenue, Princeton, New Jersey 08540, US; 39 Spruce Street, West Windsor, New Jersey 08550, US; 11 Abbingdon Lane, Robbinsville, New Jersey 08691, US (Respectivamente). Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente).		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/US2006/026512 Fecha 10-07-2006 Publicación Internacional No. WO 2007/011552 A2 Fecha 25-01-2007			
6 Título (54): COMPOSICIONES ORALES QUE TIENEN INGREDIENTES CATIÓNICOS ACTIVOS			
7 Clasificación Internacional (51):			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	15-07-2005	11/182,398
9 Comprobante de pago No. 07- 104,566, 08-711 Fecha 29-01-2007			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$501.000
- ☒ Documento que acredite 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
Documentos PCT

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

[Handwritten signature]
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.

100106117

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 104,566
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-008461- -00000-0000

Fecha: 2008-01-29 16:22:57 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 96

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	64227007	24/12/2007	22,202,000.00

***** 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

JN: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

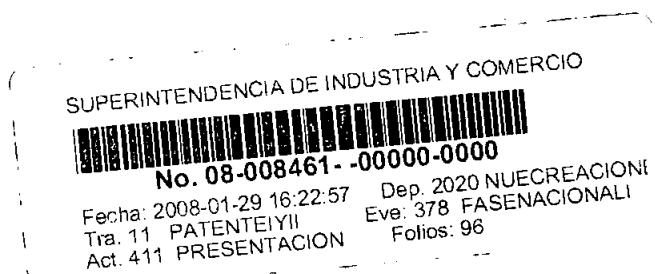
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 711
FECHA : ENERO 3 DE 2008



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	RECIBO DE CAJA			605	03/01/2008	26,145,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#0 ANTR
			TOTAL : \$ 19,000.00

SON: DIEZ Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/US2006/026512
MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

DOMICILIO NUEVA YORK, NY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TITULO COMPOSICIONES ORALES QUE TIENEN INGREDIENTES CATIONICOS ACTIVOS

CLASIFICACION

EXPEDIENTE No. FECHA DE SOLICITUD ROLLO MICROFILM

CERTIFICADO No. FECHA DE CONCESION VIGENCIA DESDE HASTA

PRORROGA CAMBIO DE NOMBRE

TRASPASO A

INVENTOR (ES) JEFFREY MILLER, THOMAS J. BOYD, EVANGELIA S. ARVANITIDOU, MICHAEL PRENCIPE,

OTROS ANDRE MORGAN.

9

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
25 January 2007 (25.01.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/011552 A2

(51) International Patent Classification:

A61Q 11/00 (2006.01) A61K 8/43 (2006.01)
A61K 8/41 (2006.01) A61K 8/24 (2006.01)

(74) Agent: BULLOCK, Kristyne, A.; COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, 909 River Road, P.O. Box 1343, Piscataway, New Jersey 08855-1343 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2006/026512

(22) International Filing Date: 10 July 2006 (10.07.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

11/182,398 15 July 2005 (15.07.2005) 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): MILLER, Jeffrey [US/US]; 145 Marsh Avenue, Sayreville, New Jersey 08872 (US). BOYD, Thomas, J. [US/US]; 226 High Street, Metuchen, New Jersey 08840 (US). ARVANI-TIDOU, Evangelia, S. [US/US]; 165 Jackson Avenue, Princeton, New Jersey 08540 (US). PRENCIPE, Michael [US/US]; 39 Spruce Street, West Windsor, New Jersey 08550 (US). MORGAN, Andre [US/US]; 11 Abbingdon Lane, Robbinsville, New Jersey 08691 (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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, 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, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, 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 COOMPOSITIONS HAVING CATIONIC ACTIVE INGREDIENTS

(57) Abstract: An oral composition is provided covering one or more cationic active ingredients and a cationic-compatible inorganic particulate having a porous surface that is substantially inert to the cationic active ingredient. The oral composition also has a cationic-compatible surfactant system and a carrier that is stable in the presence of the cationic active ingredient. The oral composition can be provided in a dual tube or single tube form, if desired.

WO 2007/011552 A2

TITLE OF THE INVENTION

Oral Compositions Having Cationic Active Ingredients

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0001] Dental plaque or plaque bio-film is a soft deposit that forms on teeth and is implicated in the occurrence of gingivitis and other forms of periodontal disease. Various cationic antibacterial agents have found to have the clinical ability to retard the growth of bacterial and hence have the ability to minimize plaque formation, oral infections and dental disease associated therewith. Many cationic active ingredients are theorized to have antimicrobial action due to their ability to bind to negatively-charged protein moieties on bacterial cells present in the mouth. For example, cetyl pyridinium chloride (CPC) is believed to function in this manner and is regarded as an effective antibacterial/antiplaque active ingredient for oral compositions. Other cationic actives are theorized to function as anti-attachment compounds that prevent attachment of bacteria to enamel tooth surfaces by modifying the surface energy of the enamel. Such actives include antibacterial amino acid derivative esters, such as ethyl lauroyl arginine. Accordingly, the efficacy of these cationic active ingredients' function is dependent upon preserving their cationic properties *in vivo* to prevent the formation of plaque, gingivitis, and cavities.

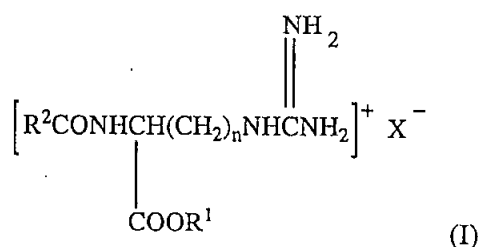
[0002] However, there are difficulties associated with providing a stable oral care composition that preserves the cationic nature of the cationic active ingredients, and their bioavailability and efficacy. This is particularly difficult because many conventional oral care ingredients, such as inorganic particulate abrasives and surfactants, have an anionic (negative) nature. Cationic active ingredients are potentially attracted and bound to such negatively-charged ingredients, and hence are prevented from performing their intended function. Although the cationic active material ingredients, such as for example, antibacterial amino acid ester compounds, are effective antibacterial agents *in vitro*, these ingredients have often been observed to not exhibit the desired efficacy when applied *in vivo* by oral composition.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

[0003] In various embodiments, the present invention provides oral compositions that comprise a cationic active ingredient and a cationic-compatible inorganic particulate having a surface that is substantially inert to the cationic active ingredient. The oral composition also preferably comprises a cationic-compatible surfactant system.

[0004] In one aspect, the present invention provides an oral composition comprising:

(a) a compound represented by formula (I)



where R^1 and R^2 are alkyl groups, and X is an anion. In preferred embodiments, R^1 is an alkyl chain having between 1 to 8 carbon atoms and R^2 is alkyl chain of 6 to 30 carbon atoms. The oral composition also comprises a cationic-compatible inorganic particulate having a surface that is substantially inert to the cationic antibacterial ester. The cationic-compatible surfactant system preferably comprises a surfactant selected from the group consisting of: polyoxyethylene sorbitan monolaurate, cocoamido propyl betaine, poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene) (poloxamer), and sodium methyl cocoyl taurate.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0005] The present invention provides compositions comprising one or more cationic active ingredients. Such cationic ingredients include any material comprising a cationic (positively-charged) moiety. Cationic active ingredients are, for example, those which if in an aqueous composition, chemically react with an anionic dentifrice component (*e.g.*, conventional abrasives, anionic active ingredients, or anionic surfactants), such that the efficacy of the ingredient is substantially reduced.

[0006] Cationic active ingredients among those useful herein include materials operable to treat or prevent a disorder or provide a cosmetic benefit. In various embodiments, the active is a "systemic active" which is operable to treat or prevent a disorder which, in whole or in part, is not a disorder of the oral cavity. In various embodiments, the active is an "oral care active" operable to treat or prevent a disorder or provide a cosmetic benefit within the oral cavity (*e.g.*, to the teeth, gingival or other hard or soft tissue of the oral cavity).

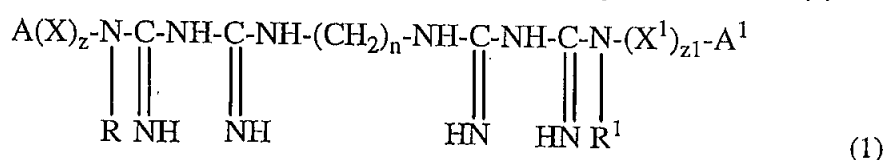
[0007] Oral care actives among those useful herein include antibacterial agents, anti-inflammatory agents, anticaries agents, tartar control agents, antiplaque agents, periodontal actives, breath freshening agents, malodor control agents, tooth desensitizers, salivary stimulants, and combinations thereof. It is understood that while general attributes of each of the above categories of

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

[0008] In a preferred embodiment, at least one of the active ingredients has an antibacterial and/or antiplaque oral care benefit. In one embodiment, the cationic active material has an anti-attachment mechanism.

[0009] Suitable cationic antibacterial agents for use in oral compositions of the invention include, for example:

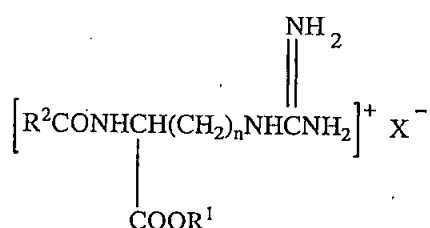
- (i) quaternary ammonium compounds, such as those in which one or two of the substituents on the quaternary nitrogen has from 8 to 20, preferably from 10 to 18 carbon atoms and is preferably an alkyl group, which may optionally be interrupted by an amide, ester, oxygen, sulfur, or heterocyclic ring, 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 and alkyl isoquinolinium bromides;
- (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):



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) alicyclic 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 are those which have a water solubility at 20°C of at least 0.005% w/v and include the digluconate, diformate, diacetate, dipropionate, dihydrochloride, dihydroiodide, dilactate, dinitrate, sulphate, and tartrate salts. Preferably the salt is the dihydrochloride, diacetate or digluconate salt of chlorhexidine. Suitable acid addition salts of alexidine include the dihydrofluoride and the dihydrochloride salts; and

(vii) N^α-acyl amino acid alkyl esters and salts, more particularly, N^α-acyl arginine alkyl esters and salts generally represented by the formula (2) below:



(2)

where both R¹ and R² are alkyl groups. In particular, R¹ is preferably 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. In one embodiment, the R²CO moiety comprises a lauroyl fatty acid residue. 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 antibacterial 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.

[0010] Examples of antibacterial ester compounds preferred in the practice of the present invention include antibacterial ester compounds of the above-identified formula wherein *n* in the formula equals 3. Such compounds include N^α-acyl arginine alkyl esters and salts thereof, such as 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 hydrochloride. In one embodiment, the arginine derivative compound is the hydrogen chloride salt of ethyl lauroyl arginine (ELAH).

[0011] In certain embodiments of the present invention, the cationic active ingredient included in the oral composition is selected from one or more of: benzethonium chloride, octenidine, hexetidine, hexamidine, cetyl pyridinium chloride, chlorhexidine, alexidine, and N^α-acyl arginine alkyl ester salts. In one embodiment, the cationic active ingredient comprises cetyl pyridinium chloride (CPC). In another embodiment, the cationic active ingredient comprises an ethyl lauroyl arginine ester hydrochloride (ELAH). In yet other embodiments, the cationic active ingredient may include multiple active compounds. For example, in one embodiment, the cationic active ingredient comprises both cetyl pyridinium chloride (CPC) and ethyl lauroyl arginine ester hydrochloride (ELAH). As recognized by one of skill in the art, other combinations of cationic active ingredients are contemplated for the present invention. Likewise, as will be described in greater detail below, the oral composition may further comprise additional active ingredients that do not adversely affect the cationic active ingredients described above.

[0012] Advantageously, the cationic antibacterial active ingredient is present in the range of about 0.005 to about 10% by weight. In various embodiments, the cationic antibacterial active ingredient is present in the oral composition from about 0.005 to about 5%, more preferably from about 0.05 to about 3 %.

[0013] In various embodiments of the present invention, a cationic-compatible inorganic particulate is used in the oral care composition with the cationic active ingredient. Without limiting the compositions, methods or utility of the present invention, in various embodiments the inorganic particulate components are believed to afford diminished interaction between cationic active compounds and the inorganic particulates, thus increasing the bioavailability of the cationic active compounds.

12

[0014] In various embodiments of the present invention, the oral composition comprises a cationic-compatible inorganic particulate having a surface that is substantially inert to the cationic active ingredient. "Substantially inert" as used herein refers to the surface of the cationic-compatible inorganic particulate having minimal undesirable interaction with the cationic active ingredients. A substantially inert surface can be quantified by a variety of methods. The inertness of the surface may be achieved in any way, including having a porous surface, a coated surface, and/or a textured surface.

[0015] For example, the improved compatibility of cationic-compatible inorganic particulates having substantially inert porous surfaces of the present invention over conventional inorganic particulates can be shown for example, from *in vitro* measurements of availability of the various antimicrobial cationic agents of the compositions of the invention. One such example is by combining a cationic active with the particulate in an aqueous solution and determining the amount of cationic active recovered, which can be expressed as the % of recovery of the active ingredient from the solution, as "% recovery value." Since the % recovery indicates how much of the cationic active was not undesirably bound to the particulate, this method provides an empirical method of evaluating cationic compatibility.

[0016] In various embodiments, a substantially inert surface of a porous inorganic particulate for use with the present invention preferably has a % recovery value of at least about 50%, particularly greater than 60%, particularly greater than 70%, more particularly greater than 80%, and even more particularly greater than 90% with the cationic active ingredients. Such a testing procedure can be conducted with a cationic active, such as CPC. For example, in one procedure, a 0.3% solution of CPC is provided at 27 grams and mixed with 3 grams of the inorganic particulate to be tested (*e.g.*, silica or dicalcium phosphate). The mixture is shaken for 10 minutes and then placed in a 60°C aging oven for 7 days. After 7 days, the sample is centrifuged and micro-filtered, and then diluted by 20 fold. Analysis of the available CPC in the supernatant is conducted by measuring absorbance (for example, at 268 nm) and relating this data to the amount of CPC recovered from the original amount placed in the mixer. The % recovery value is the difference between the original amount of CPC placed in the mixture to the amount of CPC recovered, divided by the original amount of CPC.

[0017] While not wishing to be limited by any particular theory, it is believed that in certain embodiments, a porous surface of an inorganic particulate that has a surface charge that is cationic, neutral, or only slightly anionic is substantially inert to cationic active ingredients. In certain

embodiments, the inorganic particulate has a low surface area and oil of absorption, including surface-modified silica products which have diminished interaction with cationic active ingredients. It has been theorized that such surface modification of the silica particulates diminishes the adsorbent properties of the porous surface and/or diminishes the potential for the cationic active ingredients to approach and interact with the charged surface(s).

[0018] By way of background, the surface charge density (σ) can be expressed as:

$$\sigma = \frac{q}{A} \quad (3)$$

that reflects the total amount of electrical charge (q) per unit area (A). Often surface charge is expressed for particulates as the point of zero charge (pH_{PZC}), which coincides with the pH conditions where the surface charge σ equals 0 C/m^2 , reflecting a balance of negative and positive charges on the surface of the particulate. Other factors that impact the surface charge include for example, the crystal structure, any edges, kinks, or structural features, surface area, pore size, and the like.

[0019] Typical silica based particulates for use in oral care compositions are precipitated amorphous silica (SiO_2), which can be formed by combining sodium silicate ($\text{Na}_2\text{O}_x\text{SiO}_2$) with a strong acid, such as sulfuric acid (H_2SO_4). The surface of precipitated silica particulates formed in this reaction can comprise hydroxyl groups (Si-O-H), and potentially silanediol ($-\text{Si}(\text{OH})_2$), silanetriol ($-\text{Si}(\text{OH})_3$), surface bound water, and the like. Such hydroxyl species tend to lend anionic or negative charge to the surface of a particle. One example of determining the surface charge of a silica particle is provided in U.S. Patent 5,616,316 to Persello, the contents of which are incorporated herein by reference.

[0020] Preferably, such a particle has a mean particle size of up to 20 microns in diameter. In various embodiments, it is preferred that the cationic-compatible inorganic particulate has a porous surface that has a BET (Brunauer Emmett and Teller method) surface area of less than about $100 \text{ m}^2/\text{g}$. In other embodiments, the cationic-compatible inorganic particulate has a DBP (dibutyl phthalate) oil of absorption reflecting the structure (or morphology) of the particles of less than about $150 \text{ g}/100 \text{ g}$. In other embodiments, the cationic-compatible inorganic particulate has a BET surface area of less than about $100 \text{ m}^2/\text{g}$ and further has a DBP structure of less than about $150 \text{ ml}/100\text{g}$.

[0021] In one embodiment, the oral composition comprises an inorganic particulate that has a low surface charge, preferably with a pH_{PZC} of 5 to 7, such as with calcium phosphate particulates, including dicalcium phosphate, more particularly dicalcium phosphate dihydrate ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). The

dicalcium phosphate particulate has a typical surface area of less than about $1.7 \text{ m}^2/\text{g}$ and an DPB oil of absorption of less than about 50 ml/100g.

[0022] In other embodiments, the cationic-compatible porous inorganic phosphate is a low surface area, or surface-modified, silica particulate. In certain embodiments, the surface-modified precipitated silica product comprises surface-treated silica particulates having a median diameter of 1 to 100 micrometers. For purposes herein, the term "silica particulate" means finely divided silica, and the term encompasses silica primary particles, silica aggregates (*i.e.*, unitary clusters of a plurality of silica primary particles), silica agglomerates (*i.e.*, unitary clusters of a plurality of silica aggregates), singly or in combinations thereof.

[0023] These silica particulates support deposits of a relatively denser amorphous "active" silica material. The silica material is deposited in an amount effective to provide a BET specific surface area of from 1 to 50 square m^2/g , preferably 1 to 40 m^2/g , more preferably less than 30 m^2/g that are amounts effective to render the silica surface as being substantially inert to the cationic active ingredients. In one particular aspect, the silica particulate is in the form of silica aggregates or agglomerates formed of the silica particles. Thus, in the certain embodiments, the low surface area modified abrasive has a median diameter of less than about 100 micrometers and a BET surface area of less than about 50 m^2/g .

[0024] The modified low-surface area silica product may be produced via a process where silica particulate is a preformed material or formed *in-situ*, followed by precipitating active silica upon the silica particulate effective to satisfy the specific surface area and reduced cationic active attachment requirements described elsewhere herein. The denser silica material deposited on the silica particulate "coats" the underlying silica substrate particulate primarily in the sense that it penetrates into and/or blocks the opening of the pores of the underlying silica particulate to effectively reduce the surface area of the silica particulate substrate. Quantitative BET surface area measurements taken before and after deposition of the active silica on the silica substrate particulate can be compared to determine qualitatively if a less porous (*i.e.*, more dense) particulate has been created, as indicated by a measurable reduction in the specific surface area value. Such a modified low-surface area silica particulate that is cationic-compatible is disclosed, for example, in U.S. Patent Application Publication 2004/0161389 to Gallis et al., which is incorporated herein by reference.

[0025] Another suitable modified low-surface area silica that is suitable for use in the present invention as a cationic-compatible inorganic particulate that is substantially inert to the cationic active ingredient is described in U.S. Patent Application Publication 2004/0616390 to Gallis et al., which is incorporated herein by reference. In one embodiment, the modified low-surface area silica products can be produced by providing porous silica substrate particles in the same manner as described above. A dense silica material is deposited onto the silica substrate particles effective to penetrate into and/or block at least part of the pore openings on the silica substrate particles to reduce the pores having a size greater than about 500 Å, which in turn limits the cumulative surface area for those large diameter pores on the surface-treated silicas to less than approximately 8 m²/g, as measured by mercury intrusion porosimetry. Pores sizes of greater than about 500 Å, *i.e.*, large diameter pores, appear to be more accessible to certain cationic active compounds, such as CPC, as compared to pores having smaller sizes. Thus, reducing the pores on the silica particles having sizes of greater than about 500 Å appears to effectively limit the interaction of the cationic active ingredient with the pores at the surfaces of the silica particles.

[0026] In various embodiments, the modified low-surface area silica particulates preferably have a % CPC recovery value of at least 50%, particularly greater than 60%, and more particularly greater than 70%, and even more particularly greater than 80%, and it generally ranges between about 55% to about 95%. These % CPC recovery values are attainable due to the treatment of the silica substrate particles effective to reduce the surface pores having a size greater than about 500 Å such that the cumulative surface area of those sized pores is preferably less than about 8 m²/g, and preferably less than about 7 m²/g, and more preferably less than about 6 m²/g, as measured by mercury intrusion porosimetry.

[0027] Such a silica product in the present embodiment can be produced by a general process scheme, in which: 1) a slurry of amorphous silica particles is provided either by slurring up a prefabricated silica material obtained in dry finely divided form, or, alternatively, from an ongoing production run in which fresh precipitated silica is in slurry or wet cake form without ever having been dried into powder form, followed by: 2) precipitating active silica upon the substrate silica particles effective to reduce the cumulative surface area of all pores having sizes greater than about 500 Å to less than about 8 m²/g. For purposes of measuring BET surface area, N₂ physisorption is commonly used. However, because of the size of nitrogen gas, there are pores contributing to the overall surface area on

16

silica particles that are accessible to the gaseous N₂ used in conventional BET measurements, but which are not readily accessible to larger cationic active, such as CPC. Surface area resulting from micropores may be accessible to gaseous nitrogen (as measured by N₂ physisorption), but is not readily accessible to an aqueous slurry of CPC. Consequently, it is not possible to use BET N₂ surface area measurements *per se* to identify silica particles having the favorable pore size distributions described herein for obtaining % CPC recovery values of greater than approximately 55%. Instead, mercury intrusion porosimetry is preferably used in embodiments of the present invention as the method for measuring cumulative surface area of the silica particles at the identified critical pore size values.

[0028] As is generally known, the mercury porosimetry technique is based on the intrusion of mercury into a porous structure under stringently controlled pressures. From the pressure versus intrusion data, the instrument generates volume and size distributions using the Washburn equation. Since mercury does not wet most substances and will not spontaneously penetrate pores by capillary action, it must be forced into the pores by the application of external pressure. The required pressure is inversely proportional to the size of the pores, and only slight pressure is required to intrude mercury into large macropores whereas much greater pressures are required to force mercury into micropores. Higher pressures are required to measure the pore sizes and surface areas of the micropores present on the surfaces of silica products of the present invention. A suitable instrument for measuring micropore sizes and surface areas using mercury intrusion porosimetry for purposes of the present invention is a MICROMERITICS® Autopore II 9220 series automated mercury porosimeters, available from Micromeritics Instrument Corporation of Norcross, Georgia.

[0029] The total quantity of cationic-compatible abrasive materials in the oral composition can be from about 1 to about 65%, preferably from about 3 to about 60%. In embodiments where the cationic-compatible abrasive is selected to be a dicalcium phosphate, the amount of abrasive present in the oral composition ranges from about 35 to about 60%. In embodiments where the cationic-compatible abrasive is selected to be a modified low surface area particulate, it is preferably present from between about 3 to about 25%.

[0030] In alternate embodiments, the cationic-compatible inorganic particulates having a porous surface substantially inert to the cationic active ingredients can be further pre-coated or encapsulated with an ethoxylated hydrogenated castor oil, such as those described in U.S. Patent

Application U.S. Serial No. 10/875,063 filed on June 23, 2004, the contents of which are incorporated herein by reference.

[0031] Inorganic cationic-compatible particulate compounds which function as thickening agents may be used in the practice of the present invention, such as cationic-compatible colloidal silica inorganic particulate compounds. Further, the oral compositions of the present invention can include mixtures of cationic-compatible inorganic particulates, such as an abrasive and a colloidal thickener. Additionally, any suitable cationic-compatible inorganic particulates for safe use in an oral care composition are contemplated for use in the present invention.

[0032] Oral compositions of the present invention that include one or more cationic active ingredients are preferably stabilized in the aqueous solution by a surfactant system (*i.e.*, a stabilizing surfactant system). By "stabilizing surfactant system", it is meant that one or more surfactants are included in the oral composition that maintain or do not significantly decrease the bioavailability of the cationic active ingredient, including substantially limiting any potential hydrolysis or neutralization of the cationic portions of the active ingredient compound. Thus, in certain preferred embodiments of the present invention, the oral composition is aqueous and comprises a stabilized surfactant system having cationic-compatible surfactants selected from the group consisting of: non-ionic surfactants, cationic surfactants, zwitterionic surfactants, betaine surfactants, ampholytic surfactants, and mixtures thereof. In certain embodiments, mild and slightly anionic surfactants may be employed in the present invention, so long as there is not interference with the bioavailability of the cationic active ingredient, as will be discussed in greater detail below. Thus, one or more of such preferred classes of surfactants are included in the cationic-compatible surfactant system.

[0033] Nonionic surfactants are made of chemical constituents that result in a molecule having no ionic charges. As such, the nonionic surfactants are distinguished from cationic surfactants, anionic surfactants, and amphoteric surfactants. In a preferred embodiment, the hydrophilic moiety of a nonionic surfactant is based on a polyoxyalkylene structure. A polyoxyalkylene structure is a polyether type polymer that formally represents the polymerization product of a wide variety of cyclic ethers that polymerize by ring opening polymerization.

[0034] Non-ionic surfactants useful in the invention are usually synthesized by the polymerization of such cyclic ethers. Suitable nonionic surfactants useful in the present invention include poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene) block copolymers. Such copolymers are known

commercially by the non-proprietary name of poloxamers, the name is used in conjunction with a numeric suffix to designate the individual identification of each copolymer. Poloxamers may have varying contents of ethylene oxide and propylene oxide which results in poloxamers which have a wide range of chemical structures and molecular weights. A preferred poloxamer is Poloxamer 407, sold under the trade name PLURONIC® F127 by BASF, Inc. of Parsippany, New Jersey.

[0035] A preferred group of nonionic surfactants useful in the present invention include condensates of sorbitan esters of fatty acids with ethylene oxide (polysorbates) such as sorbitan monooleate with from about 20 to about 60 moles of ethylene oxide (*e.g.*, TWEEN®, a trademark of ICI Group of Companies of London, England). Particularly preferred polysorbates are polyoxyethylene sorbitan monolaurate, such as Polysorbate 20 (polyoxyethylene 20 sorbitan monolaurate, TWEEN® 20) and Polysorbate 80 (polyoxyethylene 20 sorbitan monooleate, TWEEN® 80). In certain embodiments, Polysorbate 20 is particularly preferred.

[0036] Zwitterionic surfactants useful in the practice of the present invention, particularly betaines, include surfactants disclosed in U.S. Patent 5,180,577 to Polefka, et al., the contents of which are incorporated herein by reference. Typical dimethyl glycine derivatives include alkyl diethyl betaines, such as, decyl betaine 2-(N-decyl-N,N-dimethylammonio) acetate, cocobetaine or 2-(N-coc-N,N-dimethyl ammonio) acetate, myristyl betaine, palmityl betaine, lauryl betaine, cetyl betaine, cetyl betaine, stearyl betaine, and the like. The amido betaines are exemplified by cocoamidoethyl betaine, cocoamidopropyl betaine, lauramidopropyl betaine and the like. One preferred betaine is the cocoamidopropyl betaine.

[0037] In the present invention, non-ionic and zwitterionic surfactants are particularly preferred. However, anionic surfactants, where compatibilized with the cationic active ingredient compounds, may also be useful, particularly when they are mild and only slightly anionic surfactants. An example of one such preferred anionic surfactant is an acylated amino sulphonic acid, such as sodium methyl cocoyl taurate, also known as tauranol.

[0038] Thus, in various preferred embodiments, the cationic-compatible surfactant system comprises a surfactant selected from the group consisting of polyoxyethylene derivatives of sorbitan esters, dimethyl glycine derivatives, poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene) block copolymers, acylated amino sulphonic acids, and mixtures thereof. More particularly, certain embodiments comprise a stabilizing surfactant system having a surfactant selected from the group consisting of: polyoxyethylene

14

sorbitan monolaurate (polysorbate, for example, polysorbate 20), cocoamido propyl betaine (CAP betaine), poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene) (poloxamer, for example, poloxamer 407), sodium methyl cocoyl taurate (tauranol), or mixtures thereof. In certain embodiments, a particularly efficacious stabilizing surfactant system comprises both a first surfactant of cocoamido propyl betaine (CAP betaine) and a second surfactant of (oxyethylene)-poly(oxypropylene) poloxamer, preferably poloxamer 407. In such embodiments, a preferred ratio of the first surfactant to the second surfactant ranges from about 1:0 to about 10:1 on a weight basis.

[0039] In various embodiments of the present invention, the surfactant(s) of the cationic-compatible stabilizing surfactant system are present in the oral composition in the range from of about 0.1% to about 5% by weight, preferably from about 0.6% to about 3 % by weight.

[0040] In various embodiments of the present invention, the oral care composition has a delivery vehicle or carrier and further comprises additional ingredients. Preferably, the carrier does not reduce the efficacy of cationic active ingredients or other active materials of the present oral compositions. An acceptable vehicle or carrier in accordance with the present invention can be any carrier toxicologically suitable for use in the oral cavity. Such orally acceptable carriers include the usual components of toothpastes, tooth powders, prophylaxis pastes, mouth rinses, lozenges, gums and the like, and are more fully described hereinafter. Selection of specific carrier components is dependant on the desired product form, including dentifrices, rinses, gels, and paints. Preferred embodiments of the present invention include dentifrice oral compositions.

[0041] The pH of the oral composition carrier is preferably in the range of from about 4.5 to about 9. In particular embodiments, where the cationic active ingredient comprises an antibacterial ester, such as ELAH, it is preferred that the pH is acidic and is less than about 7.3, preferably less than about 6.8, more preferably less than about 6.5. The pH can be controlled by surfactant and ingredient selection, or by altering the carrier with acid (*e.g.*, citric acid or benzoic acid) or base (*e.g.*, sodium hydroxide) or buffered (with sodium citrate, benzoate, carbonate, or bicarbonate, disodium hydrogen phosphate, or sodium dihydrogen phosphate, for example).

[0042] In various embodiments, the carrier used to prepare the oral composition comprises water, preferably deionized water. The compositions of the present invention optionally include other materials such as adhesion agents, viscosity modifiers, diluents, foam modulators, pH modifying agents, humectants, cationic-compatible thickeners, mouth feel agents, sweeteners, flavorants, colorants,

27

preservatives, and combinations thereof. It is understood that while general attributes of each of the above categories of materials may differ, there may be some common attributes and any given material may serve multiple purposes within two or more of such categories of materials. Preferably, such carrier materials are selected for compatibility with the cationic active material and other ingredients of the composition, as recognized by one of skill in the art. Conventional exemplary oral composition ingredients are described in U.S. Patent 6,290,933 to Durga et al. and U.S. Patent 6,685,921 to Lawlor, the contents of each of which are incorporated herein by reference.

[0043] For example, the compositions of the present invention preferably comprise a humectant, such as glycerin, sorbitol, xylitol, polyethylene glycol and/or propylene glycol of molecular weight in the range of 200 to 1,000. The humectant concentration typically totals about 5 to about 70% by weight of the oral composition. In certain preferred embodiments of the present invention, the oral composition comprises a humectant selected from glycerin and sorbitol that are present from about 8 to about 40%.

[0044] Thickeners used in the compositions of the present invention other than cationic-compatible silica thickeners discussed above, preferably include cationic-compatible natural and synthetic gums, colloids, and other inert materials such as polyethylene and crosslinked PVP. Suitable thickeners include naturally occurring polymers such as carrageenans, xanthan gum, synthetic thickeners such as polyglycols of varying molecular weights, cellulose polymers, such as hydroxyethyl cellulose and hydroxypropyl cellulose. The thickening agents are present in the oral compositions of the present invention in amounts of about 0.1 to about 10% by weight, preferably about 0.5 to about 4.0% by weight. In certain preferred embodiments, the thickeners used in the present invention, aside from cationic-compatible silica thickeners, include hydroxyethyl cellulose (HEC) that is optionally present from about 0 to about 5% and xanthan gum that is optionally present from about 0 to about 3%.

[0045] The oral composition of the present invention may also contain a flavoring agent, as are well known in the art. Suitable flavorants include essential oils as well as various flavoring aldehydes, esters, alcohols, and similar materials. Examples of the essential oils include oils of spearmint, peppermint, wintergreen, sassafras, clove, sage, eucalyptus, marjoram, cinnamon, lemon, lime, grapefruit, and orange. Also useful are such chemicals as menthol, carvone, and anethole. Of these, the most commonly employed are the oils of peppermint and spearmint. The flavoring agent is

incorporated in the dentifrice composition at a concentration of about 0.1 to about 5% by weight and preferably about 0.5 to about 2% by weight.

[0046] In certain embodiments of the present invention, multiple active ingredients in the oral composition are preferred, as they have been observed to improve the active ingredient (*e.g.*, antibacterial) efficacy of the oral composition. The compositions of the present invention optionally comprise an additional active material, which is operable for the prevention or treatment of a condition or disorder of hard or soft tissue of the oral cavity, the prevention or treatment of a physiological disorder or condition, or to provide a cosmetic benefit, the functions of which were previously described above in the context of the cationic active ingredients. These actives are either compatible with the cationic active ingredient(s) or are separately maintained from the cationic active ingredient(s) in a multiple component oral composition.

[0047] Oral care actives among those useful herein include whitening agents, antibacterial agents, antimicrobial agents, anti-inflammatory agents, anticaries agents, tartar control agents, antiplaque agents, periodontal actives, abrasives, breath freshening agents, malodour control agents, tooth desensitizers, salivary stimulants, 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. If added in the same phase as the cationic active ingredient, the additional active ingredient should not react with or detract from the efficacy and bioavailability of the cationic active ingredient; preferably the additional ingredients are cationic or nonionic. Actives among those useful herein are disclosed in U.S. Patent Publication 2003/0206874 to Doyle et al., published November 6, 2003; as well as in U.S. Patents 6,290,933 and 6,685,921 to Lawlor, the contents of each of which are incorporated herein by reference.

[0048] In one embodiment, the oral compositions comprise additional non-cationic antibacterial agents. Such antibacterial agents include those based on phenolic and bisphenolic compounds, such as, halogenated diphenyl ethers, including triclosan (2,4,4'-trichloro-2'-hydroxy-diphenylether, triclocarban (3,4,4-trichlorocarbanilid), as well as 2-phenoxyethanol, benzoate esters, and carbanilides. Such additional antibacterial agents can be present in the oral care composition at quantities of from about 0.01 to about 5% by weight of the oral composition.

[0049] For example, in one embodiment where multiple active ingredients are included in the oral composition, an antibacterial ester such as ELAH is the cationic active ingredient, and an

additional active ingredient is triclosan, where the oral composition is provided in a single or multiple component form.

[0050] The dentifrice composition of the present invention may also contain a source of fluoride ions or fluorine-providing component, as anticaries or antitartar agent in amount sufficient to supply about 25 ppm to 5,000 ppm of fluoride ions and include inorganic fluoride salts, such as soluble alkali metal salts. For example, preferred fluoride sources in the composition are sodium fluoride, potassium fluoride, sodium monofluorophosphate, sodium fluorosilicate, ammonium fluoro silicate, as well as tin fluorides, such as stannous fluoride. Sodium fluoride or sodium monofluorophosphate are preferred.

[0051] In addition to fluoride compounds, there may also be included stannous ion source antitartar agents such as stannous fluoride, stannous chloride, and stannous pyrophosphate.

[0052] In certain embodiments, antitartar agents comprise a zinc ion source such as zinc salts including zinc chloride, zinc citrate, zinc lactate, and zinc gluconate that are compatible with the cationic active ingredient. When antitartar agents are included in the oral composition, it is preferred that they are at a concentration of about 0.5% to about 5% by weight.

[0053] In certain embodiments of the present invention, the oral composition comprises a nonionic galenical extract in addition to the cationic active ingredient. Preferably such nonionic galenical extracts contain one or more active compounds derived from a natural source, preferably a plant source. The term galenical extract includes synthetic or semi-synthetic equivalents of such an extract or an active component contained therein. Extracts suitable for use in the present invention can be obtained from any part of the plant including the leaf, stem, bark, pulp, seed, flesh, juice, root and mixtures thereof. It is preferred that the extract is obtained from the leaf, pulp and seed, more preferably from the leaf, flower or bark.

[0054] Suitable non-limiting examples of nonionic galenical extracts include a hops acid extract from the hops plant or other part of a plant from the *Cannabaceae* family, in particular from the *Humulus lupulus* plant. Extracts of Magnolia Cortex (the bark of *Magnolia officinalis*) contain active compounds including: magnolol, honokiol, tetrahydromagnolol, and tetrahydrohonokiol, which are suitable for use in the present invention. Other antibacterial natural extracts include those isolated from green or oolong tea (*Camellia sinensis*), gold thread (derived from any of the following plant families: *Annonaceae*, *Berberidaceae*, *Menispermaceae*, *Papaveraceae*, *Ranunculaceae*, *Rutaceae*,

23

Zingiberaceae, *Nadina*, *Mahonia*, *Thalictrum* spp.), cranberry and other *Ericaceae* family plants, honeysuckle (*Lonicera ceprifolium*), grape seed (*Vitis vinifera*), myrobalan (*Terminalia bellerica*), rosemary (*Rosmarinus officinalis*), East Indian walnut (*Albizia lebbek*), neem or margosa plant (*Melia azadirachta*), niruri (*Phyllanthus niruri*), and pine bark, preferably Maritime pine (*Pinus pinaster*). The *Ericaceae* family broadly refers to over 100 genera and the over 4,000 associated species, such as those disclosed in U.S. Patent No. 5,980,869 to Sanker, et al. In certain embodiments, extracts from plants in the *Vaccinium* genus are useful as natural extracts, such as cranberry (*Vaccinium macrocarpon*).

[0055] Other natural extracts that may be antimicrobial and/or anti-inflammatory agents are those listed in the International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, Tenth Ed., 2004, page 2183. In various embodiments, the additional nonionic galenical extracts added to the oral composition of the present invention are preferably present from about 0.0001% to about 10%, preferably from about 0.001% to about 5%, more preferably from about 0.01% to about 3%, depending on the concentration of the cationic active compounds and form of the oral composition.

[0056] In various embodiments, the oral composition further comprises one or more additional active ingredients selected from the group: triclosan, stannous ion source, fluoride ion source, zinc ion source, nonionic galenical extracts, and mixtures thereof, in addition to the cationic active ingredients.

[0057] The oral composition of the present invention may be provided in a multi-component form having multiple phases that are maintained separately. For example, multiple component compositions are packaged in a suitable dispensing container in which the first and second components are maintained separately and from which the separated components may be dispensed synchronously as a combined ribbon for application to a toothbrush. Under such circumstances, it may be preferable that each component is formulated to have similar rheological characteristics, so that the two components may be simultaneously co-extruded in the desired predetermined amounts when separately housed in a multi-compartmented tube or pump device. Such containers are well known in the art. An example of such a container is a two compartment dispensing container, such as a pump or a tube, having collapsible sidewalls, as disclosed in U.S. Pat. Nos. 6,447,756 to Dixit, et al., 4,487,757 to Kiozpeoplou, and 4,687,663 to Schaeffer, where, the tube body is formed from a collapsible plastic web such as polyethylene or polypropylene and is provided with a partition within the container body defining

24/

separate compartments in which the physically separated components are stored and from which they are dispensed through a suitable dispensing outlet.

[0058] In the multiple component oral compositions of the present invention, the first component preferably comprises one or more cationic active ingredients. In various embodiments, the first component comprises a cationic-compatible inorganic particulate having a porous surface that is substantially inert to the cationic active ingredient, a cationic-compatible surfactant system, and a carrier that is stable in the presence of the cationic active ingredient, as previously described above.

[0059] The second component of the multiple component embodiment preferably contains one or more ingredients that are incompatible with the cationic active ingredient(s). For example, certain surfactants provide desirable foaming characteristics, however are too anionic to be stored with the cationic active ingredient. One example of such an anionic surfactant is sodium lauryl sulfate (SLS). Another example of such ingredients are certain antitartar agents that are generally recognized as not being compatible with cationic active ingredients, such as pyrophosphate and polyphosphate salts. Likewise, these ingredients may be included in the second component. Other examples include conventional abrasives that are anionically charged.

[0060] Such conventional abrasives which may be used in the second component of the multi-component oral composition include conventional silica abrasives such as precipitated silicas having a mean particle size of up to about 20 microns, such as ZEODENT® 115, marketed by Huber Engineered Materials. Other useful anionic dentifrice abrasives include sodium metaphosphate, potassium metaphosphate, tricalcium phosphate, dihydrated dicalcium phosphate, aluminum silicate, calcined alumina, bentonite or other siliceous materials, or combinations thereof.

[0061] In other embodiments of the present invention, useful abrasive materials for preparing dentifrice compositions include silica gels and precipitated amorphous silica having an oil absorption value of less than 100 g/100 g silica and preferably in the range of from about 45 g/100 g to less than about 70 g/100 g silica. These silica colloidal particles have an average particle size ranging from about 3 microns to about 12 microns, and more preferably between about 5 to about 10 microns.

[0062] Further suitable abrasives useful with various embodiments of the present invention are low oil of absorption silica abrasives or high cleaning abrasives such as those marketed under the trade designation SYLODENT® XWA or SYLODENT® 783 by Davison Chemical Division of W. R. Grace & Co., Baltimore, Maryland. SYLODENT® 650 XWA, a silica hydrogel composed of particles

71

of colloidal silica having a water content of 29% averaging from about 7 to about 10 microns in diameter, and an oil absorption of less than 70 g/100 g of silica is a preferred example of a low oil absorption silica abrasive useful in the practice of the present invention. Any other suitable oral care polishing materials can also be used in the second component of the present invention, as recognized by one of skill in the art. The abrasive is present in the second component of the dentifrice composition of the present invention at a concentration of about 10 to about 40%.

[0063] Thus, ingredients that are incompatible with the cationic active ingredient can be separately maintained in a second component of the oral composition. In a dual component oral composition system, the first component contains the cationic active ingredient and the second component contains the incompatible active ingredient. The first and second components are maintained separately from each other until dispersed for application to the oral cavity. Alternatively, such non-compatible active ingredient agents may also be included in a single phase dentifrice composition by compatibilization techniques recognized by one of skill in the art, such as providing a low concentration of water to physically separate and prevent diffusion of the non-compatible ingredients thus diminishing contact between them.

[0064] Likewise, certain active ingredients may have improved bioavailability or efficacy when delivered stored or delivered with ingredients that potentially destabilize the cationic active ingredients. One such example is triclosan, which is highly efficacious when delivered with an anionic polycarboxylate and sodium lauryl sulfate. However, the SLS and anionic polycarboxylate are incompatible with the cationic active ingredients.

[0065] Synthetic anionic polycarboxylates are often used in dentifrice compositions as an efficacy enhancing agent for certain active ingredients, including antibacterial, antitartar or other active agents within the oral composition. Such anionic polycarboxylates are generally employed in the form of their free acids or preferably partially or more preferably fully neutralized water soluble alkali metal (*e.g.*, potassium and preferably sodium) or ammonium salts. 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) having a molecular weight (M.W.) of about 30,000 to about 1,000,000. One preferable copolymer is methylvinylether/maleic anhydride. Examples of these copolymers are available from ISP Corporation under the tradename GANTREZ®, *e.g.*, AN 139 (M.W. 1,100,000), AN 119 (M.W. 200,000); S-97 Pharmaceutical Grade (M.W. 1,500,000), AN 169 (M.W.

2,000,000), and AN 179 (M.W. 2,400,000); wherein the preferred copolymer is S-97 Pharmaceutical Grade (M.W. 1,500,000).

[0066] In certain embodiments, a multi-component oral care composition for application to an oral surface comprises a first phase or component having one or more cationic active ingredients, where at least one of the cationic ingredients is ethyl lauroyl arginine ester (ELA). The first phase also comprises a cationic-compatible inorganic particulate having a porous surface that is substantially inert to the cationic active ingredient, a cationic-compatible surfactant system, and a carrier having a pH of less than about 7. The second phase or component comprises one or more oral care ingredients incompatible with the cationic antibacterial ingredient. In certain embodiments, the second phase comprises one or more of: an anionic surfactant, an anionic active ingredient, and a particulate incompatible with the cationic active ingredient. The first and second phases are maintained separately from one another during storage. In one particular embodiment, the second phase comprises one or more of: sodium lauryl sulfate and a particulate incompatible with the cationic active ingredient. In another embodiment, the second phase comprises triclosan and a copolymer of methyl vinyl ether and maleic anhydride. The second phase may further comprise a particulate incompatible with the cationic active ingredient.

[0067] In one embodiment, the present invention provides a method of making a dentifrice having an enhanced availability and stability of a cationic oral care active ingredient. The preparation of dentifrices is well known in the art.

[0068] More specifically, one exemplary method of preparing a dentifrice of the present invention generally includes dispersing water soluble compounds in water, including components such as, sodium saccharin, monofluorophosphate, and any other salts, that are mixed in a conventional mixer under agitation. The humectants *e.g.*, glycerin and sorbitol, are dispersed in water in a conventional mixer under agitation. The organic thickeners, such as xanthan gum and hydroxyethylcellulose, and any polymers, are added. The resultant mixture is agitated until a homogeneous gel phase is formed. Into the gel phase are added a pigment such as TiO_2 , and any acid or base required to adjust the pH to 6 to 7. The mixture is then transferred to a high-speed vacuum mixer, where the cationic-compatible inorganic particulate abrasives and/or thickeners, such as modified low-surface area silica or dicalcium phosphate, are added. The mixture is then mixed at high speed for from 5 to 30 minutes, under vacuum of from about 20 to 50 mm of Hg, preferably about 30 mm Hg. The flavor oil is weighed out and then added to

the mixture. Lastly, the surfactants of the stabilizing surfactant system (sodium methyl cocoyl taurate, *i.e.*, tauranol, TWEEN® 20, cocoamido betaine, *i.e.*, CAP betaine, PLURONIC®127, *i.e.*, poloxamer 407), flavor, and cationic active ingredient, (*i.e.*, ELAH) and any other active ingredients are added to the mixture and mixed for an additional 10 minutes. The resultant product is a homogeneous, semi-solid, extrudable paste or gel product.

[0069] The following examples further describe and demonstrate preferred embodiments within the scope of the present invention.

Example 1

TABLE 1

Ingredient	Formula A	Formula B	Formula C
Cationic-compatible silica thickener	15	18	
Dicalcium Phosphate dehydrate			48.8
Glycerin	11	11	18
Sorbitol	20	20	15.1
Hydroxyethylcellulose	1.3	1.3	1
Xanthan gum			
MFP	0.76	0.76	0.76
Sodium saccharin	0.3	0.3	0.3
NaOH (50%)	qs	qs	
Flavor	1.2	1.2	0.7
Ethyl Lauroyl Arginate Hydrochloride (ELAH) (20%)	0.8	0.8	0.8
Sodium Methyl Cocoyl Taurate (95%)			
TWEEN® 20			

[0070] Each dentifrice formulation in Table 1 is prepared by dispersing water soluble salts and compounds, sodium saccharin sodium and monofluorophosphate (MFP) in a conventional mixer under agitation. The humectants *e.g.*, glycerin and sorbitol, are dispersed in water in a conventional

mixer under agitation. The organic thickeners, such as xanthan gum and hydroxyethylcellulose, are added. The mixture is agitated until a homogeneous gel phase is formed. Into the gel phase is added titanium dioxide pigment, such as TiO₂, and any acid or base (NaOH) required to adjust the pH to less than about 7. The mixture is then transferred to a high-speed vacuum mixer, where the cationic-compatible inorganic particulate abrasives and/or thickeners, such as modified low-surface area silica or dicalcium phosphate, are added. The mixture is then mixed at high speed for from 5 to 30 minutes, under vacuum of from about 20 to 50 mm of Hg, preferably about 30 mm Hg. The flavor oil is weighed out and then added to the mixture. Lastly, the surfactants of the stabilizing surfactant system (sodium methyl cocoyl taurate, *i.e.*, tauranol, TWEEN® 20, cocoamido betaine, *i.e.*, CAP betaine, PLURONIC®127, *i.e.*, poloxamer 407), flavor, and cationic active ingredient, (*i.e.*, ELAH) is added to the mixture and mixed for an additional 10 minutes. The resultant product is a homogeneous, semi-solid, extrudable paste or gel product.

Example 2

TABLE 2

Ingredients	Formula Dual Tube	
	Side 1	Side 2
Cationic-compatible silica abrasive (Grace)		
Cationic-compatible silica thickener (Grace)		
ZEODENT® 115	10	
ZEODENT® 165	3.5	
XWA 650	10	
Dicalcium Phosphate Dihydrate DF		48.8
Glycerin	20	18
Sorbitol	16.9	15.1
Hydroxyethylcellulose Gum		1
Propylene Glycol	0.5	
CMC Gum (CarboxyMethyl Cellulose)	1.1	
Iota Carageenan Gum	0.5	
NaF	0.243	0.243
Sodium saccharin	0.3	0.3
NaOH (50%)	1.2	
Flavor	1	1
Solbrol (20%)		7.5
Triclosan	0.6	
GANTREZ®	4	
Sodium Lauryl Sulfate	3	
TWEEN® 20		1

24

CAP Betaine		1
PLURONIC® 127 (Poloxamer 407)		
Titanium dioxide	0.5	0.5
Water	Balance	Balance

[0071] Multi-component dentifrice compositions are prepared as shown in Table 2. The first component or phase was prepared as described in Example 1. The second component is prepared by adding the water soluble compounds, such as MFP and sodium saccharin to water and mixing. It should be noted that fluoride ion sources can be added to both the first and second components. Then the humectants are added and mixed under agitation. Into the dispersion is added the thickeners, such as xanthan gum and/or hydroxyethyl cellulose. Then GANTREZ® is added with sodium hydroxide. The resultant mixture is agitated until a homogeneous gel phase was formed. Into the gel phase are added titanium dioxide (TiO₂) and buffering agents. These ingredients are mixed until a homogenous phase is obtained. The mixture is then transferred to a high speed/vacuum mixer; wherein the triclosan, GANTREZ®, and conventional abrasive compounds, such as ZEODENT®115, ZEODENT®165, high cleaning silica, SYLODENT® XWA 650, are added and mixed at high speed for 25 minutes, under vacuum from about 30 mm Hg. Finally, the surfactant(s), including the anionic surfactant, sodium lauryl sulfate (SLS), and then flavor are added to the mixture and mixed for an additional 10 minutes. The resultant product is a homogeneous, semisolid, extrudable paste or gel product. The first and second components are stored separately in a multi-component storage device, such as those described previously above.

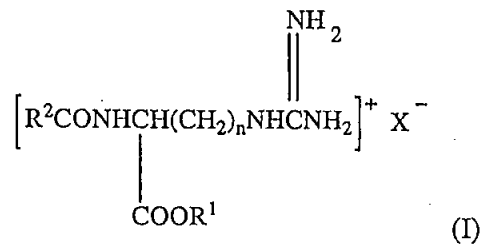
CLAIMS

What is claimed is:

1. An oral composition comprising:
 - (a) a cationic active ingredient;
 - (b) a cationic-compatible inorganic particulate having a surface that is substantially inert to the cationic active ingredient; and
 - (c) a cationic-compatible surfactant system.
2. An oral composition according to Claim 1, wherein the cationic-compatible inorganic particulate component comprises a silica particulate that has a BET surface area of less than about 100 m²/g.
3. An oral composition according to Claim 1, wherein the cationic-compatible inorganic particulate component comprises a DBP oil of absorption of less than about 150 g/100 g.
4. An oral composition according to Claim 1, wherein the cationic-compatible inorganic particulate component comprises a modified low-surface area silica particulate that has a median diameter of less than about 100 micrometers and the BET surface area is less than about 50 m²/g.
5. An oral composition according to Claim 1, wherein the cationic-compatible inorganic particulate comprises a dicalcium phosphate particulate.
6. An oral composition according to Claim 1, wherein the cationic active ingredient is selected from benzethonium chloride, octenidine, hexetidine, hexamidine, chlorhexidine, alexidine, and N^α-acyl arginine alkyl ester salts.
7. An oral composition according to Claim 1, wherein the cationic active ingredient comprises cetyl pyridinium chloride.

8. An oral composition according to Claim 5, wherein the cationic active ingredient comprises an ethyl lauroyl arginine ester hydrochloride (ELAH).
9. An oral composition according to Claim 1, wherein the oral composition further comprises an additional active ingredient selected from the group consisting of: triclosan, stannous ion source, fluoride ion source, zinc ion source, and nonionic galenical extracts.
10. An oral composition according to Claim 1, wherein the cationic active ingredient is present at a concentration of between about 0.05 to about 5% by weight of the oral care composition.
11. An oral composition according to Claim 1, wherein the cationic-compatible surfactant system comprises a surfactant selected from the group consisting of: non-ionic surfactants, cationic surfactants, betaine surfactants, and ampholytic surfactants.
12. An oral composition according to Claim 1, wherein the cationic-compatible surfactant system comprises a surfactant selected from the group consisting of: polyoxyethylene sorbitan monolaurate, cocoamido propyl betaine, poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene) (poloxamer), sorbitan diisostearate, alkyl polyglucoside, and sodium methyl cocoyl taurate.
13. An oral composition according to Claim 1, wherein the cationic-compatible surfactant system comprises a first surfactant of poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene) (poloxamer) 407 and a second surfactant of cocoamido propyl betaine, wherein a ratio of the first surfactant to the second surfactant ranges from about 1:0 to about 10:1 on a weight basis.
14. An oral composition according to Claim 1, further comprising a dentifrice ingredient selected from the group consisting of: humectants, surfactants, cationic-compatible thickening agents, water, flavoring agents, and preservatives.
15. An oral composition comprising:
 - (a) a compound represented by formula (I)

32



where R¹ and R² are alkyl groups, and X is an anion;

- (b) a cationic-compatible inorganic particulate having a porous surface that is substantially inert to the cationic antibacterial ester; and
- (c) a cationic-compatible surfactant system comprising a surfactant selected from the group consisting of: polyoxyethylene sorbitan monolaurate, cocoamido propyl betaine, poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene) (poloxamer), and sodium methyl cocoyl taurates.

16. An oral composition according to Claim 15, wherein R¹ is an alkyl chain of 1 to 8 carbon atoms and R² is an alkyl chain of 6 to 30 atoms.

17. An oral composition according to Claim 15, wherein the cationic-compatible inorganic particulate component comprises a low surface area silica particulate that has a BET surface area of less than about 100 m²/g.

18. An oral composition according to Claim 15, wherein the cationic-compatible inorganic particulate component comprises a DBP oil of absorption of less than about 150 g/100 g.

19. An oral composition according to Claim 15, wherein the cationic-compatible inorganic particulate component comprises a modified low-surface area silica particulate that has large diameter pores with a diameter of greater than 500 Angstrom, wherein the large diameter pores have a cumulative surface area as measured by mercury intrusion of less than about 8 m²/g.

20. An oral composition according to Claim 15, wherein the cationic-compatible inorganic particulate comprises a dicalcium phosphate particulate.

21. An oral composition according to Claim 15, wherein the cationic antibacterial ester comprises an ethyl lauroyl arginine ester hydrochloride (ELAH).
22. An oral composition according to Claim 15, wherein the oral composition further comprises an additional active ingredient selected from cetyl pyridinium chloride, chlorhexidine, stannous ion source, fluoride ion source, zinc ion source, and galenical extracts.
23. An oral composition according to Claim 15, wherein the cationic-compatible surfactant system comprises a surfactant selected from the group consisting of: polyoxyethylene sorbitan monolaurate, cocoamido propyl betaine, poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene) (poloxamer), and sodium methyl cocoyl taurate.
24. An oral composition according to Claim 15 further comprising triclosan.
25. An oral care composition for application to an oral surface, the composition comprising:
 - (a) a first phase comprising a cationic active ingredient, a cationic-compatible inorganic particulate having a surface that is substantially inert to the cationic active ingredient, and a cationic-compatible surfactant system,; and
 - (b) a second phase comprising one or more oral care ingredients incompatible with the cationic antibacterial ingredient, wherein the second phase comprises one or more of: an anionic surfactant, an anionic active ingredient, and a particulate incompatible with the cationic active ingredient, wherein the first and the second phases are separated from one another during storage.
26. An oral care composition according to Claim 25, wherein the second phase comprises one or more of: sodium lauryl sulfate and a particulate incompatible with the cationic active ingredient.
27. An oral care composition according to Claim 25, wherein the second phase comprises triclosan and a copolymer of methyl vinyl ether and maleic anhydride.

34

WO 2007/011552

PCT/US2006/026512

28. An oral care composition according to Claim 25, wherein the cationic-compatible inorganic particulate component comprises a silica particulate that has a BET surface area of less than about 100 m²/g.

29. An oral care composition according to Claim 25, wherein the cationic-compatible inorganic particulate component comprises a DBP oil of absorption of less than about 150 g/100 g.

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

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
25 de Enero de 2007 (25.01.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/011552 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61Q 11/00 (2006.01) A61K 8/43 (2006.01)
A61K 8/41 (2006.01) A61K 8/24 (2006.01)

(74) Agente: BULLOCK, Kristyne, A.; COLGATE-
PALMOLIVE COMPANY, 909 River Road, P.O. Box
1343, Piscataway, New Jersey 08855-1343 (EU).

(21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/US2006/026512

(22) Fecha de Presentación Internacional:
10 de Julio de 2006 (10.07.2006)

(25) Lenguaje de entrega: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

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

(30) Datos de la Prioridad:
11/182,398 15 de Julio 2005 (15.07.2005) EU

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

(71) Solicitante (para todos los Estados designados
menos los Estados Unidos): COLGATE-
PALMOLIVE COMPANY [EU/EU]; 300 Park
Avenue, New York, New York 10022 (EU).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (solo para los Estados
Unidos): MILLER, Jeffrey [EU/EU]; 145 Marsh
Avenue, Sayreville, NJ 08872 (EU). BOYD,
Thomas J. [EU/EU]; 226 High Street, Metichen, NJ
08840 (EU). ARVANITIDOU, Evangelia, S.
[EU/EU]; 165 Jackson Avenue, Princeton, NJ
08540 (EU). PRENCIPE, Michael [EU/EU]; 39
Spruce Street, West Windsor, NJ 08550 (EU).
MORGAN, Andre [EU/EU]; 11 Abbingdon Lane,
Robbinsville, NJ 08691 (EU).

Publicado:

— sin el informe de búsqueda internacional y a ser
publicado nuevamente al recibir dicho informe

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

(54) Título: COMPOSICIONES ORALES QUE TIENEN INGREDIENTES CATIÓNICOS ACTIVOS

(57) Resumen: Se provee una composición oral que cubre uno o más ingredientes activos catiónicos y un particulado inorgánico compatible con cationes que tiene una superficie porosa que es sustancialmente inerte al ingrediente activo catiónico. La composición oral también tiene un sistema surfactante compatible con cationes y un portador que es estable en la presencia del ingrediente activo catiónico. La composición oral se puede proveer en forma de tubo doble o simple, si se desea

36

TÍTULO DE LA INVENCION

COMPOSICIONES ORALES QUE TIENEN INGREDIENTES CATIÓNICOS ACTIVOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La placa dental o la biopelícula de placa es un depósito blando que se forma sobre los dientes y está implicada en la aparición de gingivitis y otras formas de enfermedades periodontales. Se encontró que los variados agentes catiónicos antibacterianos tienen capacidad clínica para retardar el crecimiento bacteriano y en consecuencia, tienen la capacidad de minimizar la formación de placa, las infecciones orales y la enfermedad dental asociada con las mismas. Se teoriza que muchos ingredientes catiónicos activos son poseedores de acción antimicrobiana debido a su capacidad de unirse a partes de proteínas cargadas negativamente sobre células bacterianas presentes en la boca. Por ejemplo, se cree que el cloruro de cetilpiridinio (CPC) funciona de esta manera y se lo considera como un ingrediente activo antibacteriano/antiplaca efectivo para composiciones orales. Se teoriza que otros activos catiónicos funcionan como compuestos antiadjuvantes que impiden la unión de la bacteria a las superficies del esmalte dental mediante la modificación de la energía de la superficie del esmalte. Dichos activos incluyen ésteres derivados de aminoácidos antibacterianos tales como la arginina de etilaurilo. En concordancia, la eficacia de la función de estos ingredientes activos catiónicos depende de la preservación de sus propiedades catiónicas *in vivo* para impedir la formación de placa, gingivitis y caries.

Sin embargo, existen dificultades asociadas con la provisión de una composición de cuidado oral estable que preserve la naturaleza catiónica de los ingredientes activos catiónicos, y su biodisponibilidad y eficacia. Esto es particularmente difícil porque muchos ingredientes de cuidado oral convencional como los abrasivos y surfactantes de partículas inorgánicas, tienen una naturaleza aniónica (negativa). Los ingredientes activos catiónicos son potencialmente atraídos y unidos a dichos ingredientes cargados negativamente y en consecuencia, están impedidas de cumplir la función que intenta realizar. Aunque los ingredientes materiales activos catiónicos, como por ejemplo, los compuestos de ésteres de aminoácidos antibacterianos, son efectivos agentes antibacterianos efectivos *in vitro*, se observó que estos ingredientes con

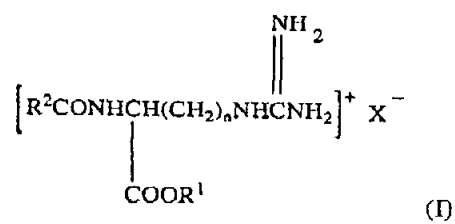
frecuencia no exhiben la eficacia deseada cuando se aplicaron *in vivo* por la composición oral.

BREVE SINTESIS DE LA INVENCION

En varias realizaciones, la presente invención provee las composiciones orales que comprenden un ingrediente activo catiónico y un particulado inorgánico compatible con cationes que tienen una superficie que es sustancialmente inerte a los ingredientes activos catiónicos. La composición oral también comprende preferentemente, un sistema surfactante compatible con cationes.

En un aspecto, la presente invención provee una composición oral que comprende:

- (a) un compuesto representado por la fórmula (I)



en la cual R¹ y R² son los grupos alquilo y X es un anión. En las realizaciones preferidas, R¹ es una cadena de alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y R² es una cadena de alquilo de 6 a 30 átomos de carbono. La composición oral también comprende una particulado inorgánico compatible con cationes que tiene una superficie que es sustancialmente inerte al éster antibacteriano catiónico. El sistema surfactante compatible con cationes comprende preferentemente un surfactante seleccionado del grupo que consta de. Monolaurato de polioxietilenosorbitan, betaína de cocoamidopropilo, poli(oxietileno)-poli(oxipropileno) (poloxámero) y taurato de metilcocoilo sódico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención provee composiciones que comprenden uno más ingredientes activos catiónicos. Dichos ingredientes catiónicos incluyen cualquier material que comprende un parte catiónica (cargada positivamente). Los ingredientes activos catiónicos son, por ejemplo, aquellos que si están en una composición acuosa, reaccionan químicamente con un componente

24

dentífrico aniónico (por ejemplo, abrasivos convencionales, ingredientes catiónicos activos o surfactantes aniónicos), de manera tal que la eficacia del ingrediente se reduce sustancialmente.

Los ingredientes activos catiónicos entre aquellos que son útiles en la presente, incluyen materiales operables para tratar o impedir un trastorno o proveer un beneficio cosmético. En varias realizaciones, el activo es un "activo sistémico" que es operable para tratar o prevenir un trastorno en todo o en parte, no es un trastorno de la cavidad bucal. En varias realizaciones, el activo es un "activo de cuidado oral" operable para tratar o prevenir un trastorno o proveer un beneficio cosmético dentro de la cavidad oral (por ejemplo, a los dientes, tejido gingival u otros tejidos duros o blandos de la cavidad bucal).

Los activos de cuidado oral entre los que son útiles en la presente incluyen agentes antibacterianos, agentes antiinflamatorios, agentes anticaries, agentes de control de sarro, agentes antiplaquetas, activos periodónticos, agentes de refrescantes del aliento, agentes para el control del mal aliento, desensibilizantes de los dientes, estimulantes de la saliva, y combinaciones de los mismos. Se comprende que mientras que los atributos generales de las categorías de activos mencionadas arriba pueden diferir, hay algunos atributos comunes y todo material dado puede servir a múltiples fines dentro de dos o más de dichas categorías de activos.

En una realización preferida, por lo menos uno de los ingredientes activos tiene un beneficio de cuidado oral antibacteriano y/o antiplaca. En una realización, el material activo catiónico tiene un mecanismo antiadjunto.

Los agentes antibacterianos catiónicos adecuados para uso en composiciones orales de la invención que incluyen, por ejemplo:

(i) compuestos de amonio cuaternarios, tales como aquellos en los cuales uno o dos de los sustituyentes del nitrógeno cuaternario tiene desde 8 a 20, preferentemente desde 10 a 18 átomos de carbono y es preferentemente un grupo alquilo, que puede opcionalmente ser interrumpido por una amida, éster, oxígeno, sulfuro o anillo heterocíclico, mientras que los sustituyentes restantes tienen una cantidad menor de átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 7, y son preferentemente alquilo, por ejemplo metilo o etilo o bencilo. Ejemplos de dichos compuestos incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de amonio de dodeciltrimetilo, cloruro de amonio de bencildimetilestearilo, bromuro de amonio de hexadeciltrimetilo, cloruro de bencetonio (cloruro de amonio de diisobutil fenoxietoxietil dimetil bencilo) y cloruro de metilbencetonio:

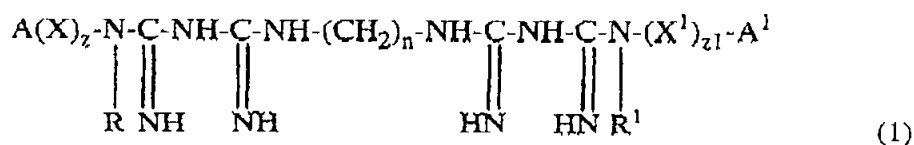
(ii) compuestos de piridinio e isoquinolinio, incluyendo cloruro de hexadecilpiridinio y bromuros de alquilisoquinolino.

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

(iv) derivados de la amidina tales como isetionato de hexamidina (4,4'-diamidino- α ω -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);

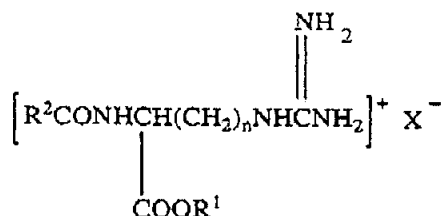
(vi) guaninas, por ejemplo, mono-biguanidas tales como p-clorobencilbiguanida y N'(4-clorobencil)-N''-(2,4-diclorobencil)biguanida, poli(biguanidas) tales como hidrocloreto de biguanida de polihexa-metileno y bis-guanidas de la fórmula general (1):



en la cual, A y A¹ cada uno representa (i) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por (C₁₋₄)alquilo, (C₁₋₄) alcoxi, nitro halógeno, (ii) un grupo alquilo (C₁₋₁₂) o (iii) un grupo alicíclico (C₄₋₁₂); X y X¹ cada uno representa alquileno (C₁₋₃); R y R¹ cada uno representa hidrógeno, alquilo (C₁₋₁₂) o arilo (C₁₋₆) alquilo; Z y Z¹ son cada uno 0 o 1; n es un entero de 2 a 12; y la cadena polimetileno (CH₂)_n pueden opcionalmente ser interrumpidos por oxígeno o sulfuro o un núcleo aromático (por ejemplo fenilo o naftilo) y sales de adición ácidas aceptables de los mismos; ejemplos de dichas bis-biguanidas incluyen clorhexidina y alexidina. Las sales de adición ácidas adecuadas de la bis-guanidinas de la fórmula general (1) incluyen el diacetato, el dihidrocloruro y el digluconato. Las sales de adición ácidas de clorhexidina adecuadas son las que tienen una solubilidad de agua al 20° C de por lo menos 0,005% p/v e incluye sales de digluconato, diformato, diacetato, dipropionato, dihidrocloruro, dihidroiodo, dilactato, dinitrato, sulfato y tartrato. Preferentemente, la sal de diacetato o digluconato de clorhexidina. Las sales de adición ácidas adecuadas de alexidina incluyen las sales de dihidrofluoruro y dihidrocloruro; y

(vii) ésteres y sales de alquilaminoácido N^α-acilo más particularmente, ésteres y sales de arginina N^α-acilo generalmente representado por la fórmula

(2) debajo:



(2)

donde tanto R^1 como R^2 son grupos alquilo. En particular, R^1 es preferentemente, una cadena alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente, desde 1 a 3 átomos de carbono, y más preferentemente, 3 átomos de carbono; R^2 es una cadena alquilo de 6 a 30 átomos de carbono, preferentemente 10 a 12 átomos de carbono y mezclas de los mismos; y X es un anión. En varias realizaciones, la parte R^2CO comprende un residuo de ácido graso natural como un ácido graso natural seleccionado de un grupo que consta de ácido graso de aceite de coco, residuo de ácido graso de sebo, o un residuo de monoácido graso como el que se selecciona de un grupo que consta de residuos de ácidos grasos de lauroilo (C_{12}), miristilo (C_{14}) estearoilo (C_{18}) y mezclas de los mismos. En una realización, la parte R^2CO comprende un residuo de ácido graso de lauroilo. X puede ser cualquier contraanión que provea un grado razonable de solubilidad en agua (preferentemente por lo menos aproximadamente 1 g en 1 L de agua). Ejemplos de contraaniones X que forman sales de éster antibacterianos de la fórmula identificada arriba, incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como los que comprenden átomos de halógeno (por ejemplo, cloro o bromo) o fosfato de dihidrógeno o una sal orgánica como acetato, taurtarato, citrato o pirrolidona-carboxilato (PCA). Se prefiere una sal de cloro.

Ejemplos de compuestos de éster antibacterianos preferidos en la práctica de la presente invención incluyen compuestos de éster antibacteriano de la fórmula mencionada arriba en la cual n en la fórmula es igual a 3. Dichos compuestos incluyen ésteres de alquilarginina N^α -acilo y sales de los mismos, tales como éster de N^α -cocoilo-L-arginina metilo, éster de N^α -cocoilo-L-arginina etilo, éster N^α -cocoilo-L-arginina propilo, éster de N^α -estearoilo-L-arginina metilo, hidrocloruro de éster de N^α -estearoilo-L-arginina etilo. En una realización, el derivado de la arginina es la sal de cloruro de hidrógeno de etil

lauroilo arginina (ELAH).

En ciertas realizaciones de la presente invención, el ingrediente activo catiónico incluido en la composición oral se selecciona de uno o más de: cloruro de bencetonio, octenidina, hexetidina, hexaminidna, cloruro de cetil piridinio, clorhexidina, alexidina, y sales de ésteres N^o-acil arginina alquilo. En una realización, el ingrediente activo catiónico comprende cloruro de cetil piridinio (CPC). En otra realización, el ingrediente activo catiónico comprende un hidrocloreuro de éster de etil lauroil arginina (ELAH). En otras realizaciones, el ingrediente activo catiónico puede incluir múltiples compuestos activos. Por ejemplo, en una realización, el ingrediente catiónico activo comprende cloruro de cetil piridinio (CPC) y hidrocloreuro de éster de etil lauroil arginina (ELAH). Como lo reconoce un experto en el arte, otras combinaciones de ingredientes activos catiónicos se contemplan para la presente invención. Similarmente, tal como se describe con más detalle debajo, la composición oral puede además comprender ingredientes activos adicionales que no afectan adversamente los ingredientes activos catiónicos que se describieron arriba.

Es ventajoso que el ingrediente activo antibacteriano catiónico esté presente en el rango de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 10% por peso. En varias realizaciones, el ingrediente activo antibacteriano catiónico está presente en la composición oral desde aproximadamente 0,005 a aproximadamente 5%, más preferentemente, desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3%.

En varias realizaciones de la presente invención, un particulado inorgánico compatible con cationes se usa en la composición de la cavidad bucal con el ingrediente activo catiónico. Sin limitar las composiciones los métodos o la utilidad de la presente invención, en varias realizaciones se cree que los componentes del particulado inorgánico afrontan una interacción disminuida entre los compuestos activos catiónicos y los particulados inorgánicos, aumentando así la biodisponibilidad de los compuestos catiónicos activos.

En varias realizaciones de la presente invención, la composición oral comprende un particulado inorgánico compatible con cationes que tienen una superficie que es sustancialmente inerte al ingrediente activo catiónico. "Sustancialmente inerte" se usa en la presente como referencia a la superficie del particulado inorgánico compatible con cationes que tiene una interacción no deseable con los ingredientes activos catiónicos. Una superficie

VV

sustancialmente inerte se puede cuantificar mediante una variedad de métodos. La inercia de la superficie se puede lograr de cualquier modo, incluyendo con una superficie porosa, una superficie revestida y/o una superficie texturada.

Por ejemplo, la compatibilidad mejorada de los particulados inorgánicos compatibles con cationes que tienen superficies porosas sustancialmente inertes de la presente invención sobre los particulados inorgánicos se pueden mostrar, por ejemplo, a partir de mediciones *in vitro* de disponibilidad de los variados agentes antimicrobianos catiónicos de las composiciones de la invención. Un ejemplo semejante se hace combinando un activo catiónico con el particulado en una solución acuosa y determinando la cantidad de activo catiónico recuperado que se puede expresar como el % de recuperación del ingrediente activo a partir de la solución, como "% de valor de recuperación". Ya que el % de recuperación indica cuánto del activo catiónico no fue unido de manera no deseada al particulado, este método provee un método empírico de evaluación de compatibilidad catiónica.

En varias realizaciones, una superficie sustancialmente inerte de un particulado inorgánico poroso para uso con la presente invención, preferentemente tiene un % de valor de recuperación de por lo menos aproximadamente 50%, particularmente mayor del 60%, particularmente mayor de 70%, más particularmente mayor de 80% y aun más particularmente mayor de 90% con los ingredientes activos catiónicos. Dicho procedimiento de prueba se puede llevar a cabo con un activo catiónico, tal como CPC. Por ejemplo, en un procedimiento, una solución de 0,3% de CPC se provee a 27 gramos y se mezcla con 3 gramos del particulado inorgánico a probar (por ejemplo, sílice o fosfato dicálcico). La mezcla se agita durante 10 minutos y luego se coloca en un horno de envejecimiento a 60° C durante 7 días. Después de 7 días, la muestra se centrifuga y se microfiltra y luego se diluye en 20 veces. Los análisis de CPC disponible en el sobrenadante se realizan midiendo la absorbencia de una medición (por ejemplo, a 268 nm) y relacionando estos datos con la cantidad de CPC recuperada de la cantidad original en el mezclador. El % de valor de recuperación es la diferencia entre la cantidad original de CPC colocada en la mezcla a la cantidad de CPC recuperada, dividida por la cantidad original de CPC.

Mientras no se desea estar limitado por ninguna teoría en particular, se cree que en ciertas realizaciones, una superficie porosa de un particulado inorgánico que tiene una carga de superficie que es catiónica, neutral o solo

43

levemente aniónica es sustancialmente inerte a los ingredientes activos catiónicos. En ciertas realizaciones, el particulado inorgánico tiene un área de superficie baja y aceite de absorción, incluyendo los productos de sílice con superficie modificada que tienen interacción disminuida con los ingredientes activos catiónicos. Se teorizó que dicha modificación de superficie de los particulados de sílice disminuye las propiedades adsorbentes de la superficie porosa y/o disminuye el potencial para los ingredientes activos catiónicos para acercarse e interactuar con la(s) superficie(s) cargada(s).

A manera de antecedente, la densidad de carga de la superficie (σ) se puede expresar como:

$$\sigma = \frac{q}{A} \quad (3)$$

que refleja la cantidad total de carga eléctrica (q) por área de unidad (A). Otra carga de superficie se expresa para particulados como el punto de carga cero (Ph_{PZC}) que coincide con las condiciones de pH en las cuales la carga de superficie σ es igual a 0 C/m², reflejando un balance de cargas negativas y positivas en la superficie del particulado. Otros factores que impactan en la carga de la superficie incluyen, por ejemplo, la estructura de cristal, cualquier borde, deformación, o características estructurales, área de superficie, tamaño de poros, y similares.

Los particulados con base de sílice típicos para uso en composiciones de cuidado oral son sílice amorfo precipitado (SiO₂) que se pueden formar combinando el silicato de sodio (Na₂O_xSiO₂) con un ácido fuerte, como ácido sulfúrico (H₂SO₄). La superficie de particulados de sílice precipitados formados en esta reacción pueden comprender grupos oxidrilos (Si-O-H) y potencialmente silanediol (-Si-(OH)₂), silanetriol (-Si-(OH)₃), agua de unión de superficie y similares. Dichas especies de oxidrilos tienen a prestar carga aniónica o negativa a la superficie de una partícula. Un ejemplo de determinación de carga de la superficie de una partícula de sílice se provee en la Patente estadounidense 5,616,316 de Persello, los contenidos de los cuales se incorporan en la presente a modo de referencia.

Preferentemente, dicha partícula tiene un tamaño de partícula medio de hasta 20 micrones en diámetro. En varias realizaciones, se prefiere que el particulado inorgánico compatible con cationes tiene una superficie porosa que tiene un área de superficie BET (Método Brunauer Emmett y Teller) de menos de aproximadamente 100 m²/g. En otras realizaciones, el particulado inorgánico

compatible con cationes tiene un aceite DBP (ftalato de dibutilo) de absorción que refleja la estructura (o morfología) de las partículas de menos de aproximadamente 150 g/100 g. En otras realizaciones, el particulado inorgánico compatible con cationes tiene una área de superficie BET de menos de aproximadamente 100 m²/g y además tiene una estructura DBP de menos de aproximadamente 150 ml/100 g.

En una realización, la composición oral comprende un particulado inorgánico que tiene una carga de superficie baja, preferentemente, con un pH_{PZC} de 5 a 7, como por ejemplo, particulados de fosfato de calcio, incluyendo fosfato dicálcico, más particularmente dihidrato de fosfato dicálcico (CaHPO₄ · 2H₂O). El particulado de fosfato dicálcico tiene un área de superficie típica de menos de aproximadamente 1,7 m²/g y un aceite DPB de absorción de menos de aproximadamente 50 ml/100 g.

En otras realizaciones, el fosfato inorgánico poroso compatible con cationes es un área de superficie baja o con superficie modificada, particulado de sílice. En ciertas realizaciones, el producto de sílice precipitado con superficie modificada comprende particulados de sílice con superficie tratada que tiene un diámetro medio de 1 a 100 micrometros. A los fines de la presente, el término "particulado de sílice" significa sílice finamente dividido y el término comprende partículas primarias de sílice, agregados de sílice (es decir, grupos unitarios de una pluralidad de partículas primarias de sílice), aglomerados de sílice (es decir, grupos unitarios de una pluralidad de agregados de sílice), solamente o en combinaciones de los mismos.

Estos particulados de sílice soportan depósitos de un material de sílice "activo" amorfo relativamente más denso. El material de sílice se deposita en una cantidad efectiva para proveer un área de superficie específica BET de desde 1 a 50 m²/g, preferentemente, 1 a 40 m²/g, más preferentemente menos de 30 m²/g que son cantidades efectivas para dar la superficie de sílice como sustancialmente inerte a los ingredientes activos catiónicos. En un aspecto particular, el particulado de sílice está en la forma de agregados de sílice o aglomerados formados de las partículas de sílice. Así, en ciertas realizaciones, el abrasivo modificado del área de superficie baja tiene un diámetro medio de menos de aproximadamente 100 micrometros y un área de superficie BET de menos de aproximadamente 50 m²/g.

El producto de sílice de área de superficie baja modificada se puede producir mediante un proceso en el cual el particulado de sílice es un material

c1

preformado o formado *in situ*, seguido de un sílice activo sobre el particulado de sílice efectivo para satisfacer el área de superficie específica y los requerimientos de unión activos catiónicos reducidos que se describen en otra parte de la presente. El material de sílice más denso depositado sobre el particulado de sílice "reviste" el particulado sustrato de sílice subyacente primariamente en el sentido que penetra en y/o bloquea la abertura de los poros del particulado de sílice subyacente para reducir efectivamente el área de superficie del sustrato de particulado de sílice. Las mediciones del área de superficie BETA cuantitativa tomadas antes y después de la deposición de la sílice activa sobre el particulado de sustrato de sílice se puede comparar para determinar cualitativamente si se creó un particulado menos poroso (es decir, más denso), tal como se indica mediante una reducción mensurable en el valor de área de superficie específica. Dicho particulado de sílice de área de superficie baja que es compatible con cationes se revela, por ejemplo, en la Publicación de la Solicitud de Patente Estadounidense 2004/0161389 de Gallis et al. que se incorpora a la presente a modo de referencia.

Otro sílice de área de superficie baja modificada adecuado para el uso en la presente invención como particulado inorgánico compatible con cationes que es sustancialmente inerte al ingrediente activo catiónico se describe en la Publicación de Solicitud de Patente estadounidense 2004/0616390 de Gallis et al., que se incorpora a la presente a modo de referencia. En una realización, los productos de sílice de área de superficie baja modificada se puede producir proveyendo partículas de sustrato de sílice poroso en la misma manera que se describe arriba. Se deposita un material de sílice denso sobre las partículas de sustrato de sílice efectivas para penetrar en y/o bloquear por lo menos parte de las aberturas de poros sobre las partículas de sustrato de sílice para reducir los poros que tienen un tamaño mayor de aproximadamente 500 Å, que a su vez, limita el área de superficie acumulada para aquellos poros de diámetro reducido sobre los sílices con superficie tratada a menos de aproximadamente 8 m²/g, tal como se mide por la porosimetría con intrusión de mercurio. Los tamaños de poros mayores de aproximadamente 500 Å, es decir, poros de gran diámetro, parecen ser más accesibles para ciertos compuestos activos catiónicos, tales como CPC, tal como se compara con los poros que tienen tamaños más pequeños. Así, reducir los poros sobre las partículas de sílice que tienen tamaños de más de aproximadamente 500 Å parecen limitar efectivamente la interacción del ingrediente activo catiónico con los poros en las superficies de

46

las partículas de sílice.

En varias realizaciones, los particulados de sílice de área de superficie baja modificadas preferentemente tiene un % de valor de recuperación de CPC de por lo menos 50%, particularmente mayor de 60% y más particularmente mayor de 70% y más particularmente mayor de 80% y generalmente varía entre aproximadamente 55% a aproximadamente 95%. Estos % de valores de recuperación de CPC se pueden obtener debido al tratamiento de las partículas de sustrato de sílice efectivas para reducir los poros de la superficie que tienen un tamaño mayor de aproximadamente 500 Å de manera que el área de superficie acumulada de esos poros dimensionados es preferentemente menor de aproximadamente 8 m²/g, y preferentemente menos de aproximadamente 7 m²/g y más preferentemente menos de aproximadamente 6 m²/g, tal como se mide por porosimetría con intrusión de mercurio.

Dicho producto de sílice en la presente realización se puede producir por un esquema de proceso general, en el cual: 1) una lechada de partículas de sílice amorfas se provee por medio de formación de una lechada de un material de sílice prefabricado obtenido en forma seca finamente dividido o, alternativamente, a partir de una producción corriente en la cual el sílice fresco precipitado está en forma de lechada o torta húmeda sin haber sido secado en forma de polvo, seguido de: 2) precipitación de sílice activo sobre las partículas de sílice de sustrato efectivas para reducir el área de superficie acumulativa de todos los poros que tienen tamaños mayores de aproximadamente 500 Å a menos de aproximadamente 8 m²/g. Con fines de medir el área de superficie BET se usa comúnmente fisiorción de N₂. Sin embargo, debido al tamaño del gas nitrógeno, hay poros que contribuyen al área de superficie total sobre partículas de sílice que son accesibles al N₂ gaseoso utilizado en las mediciones de BET convencionales, pero que no están fácilmente accesibles para activos catiónicos más grandes, como CPC. El área de superficie resultante de los microporos puede ser accesible al nitrógeno gaseoso (medido según la fisiorción de N₂) pero no está fácilmente accesible a una lechada acuosa de CPC. En consecuencia, no es posible usar mediciones de área de superficie N₂ BET *per se* para identificar las partículas de sílice que tienen las distribuciones de tamaño de poros favorables que se describen en la presente para obtener % de valores de recuperación de más de aproximadamente 55%. En cambio, la porosimetría con intrusión de mercurio se usa preferentemente en realizaciones de la presente invención como método para medir área de

superficie acumulativa de las partículas de sílice en los valores de tamaño de poro crítico identificado.

Como se sabe en general, la técnica de porosimetría de mercurio se basa en la intrusión de mercurio en una estructura porosa bajo presiones estrictamente controladas. A partir de la presión versus los datos de intrusión, el instrumento genera distribuciones de volumen y tamaño utilizando la ecuación de Washburn. Ya que el mercurio no humedece las sustancias y no penetrará espontáneamente los poros por acción capilar, debe ser forzado en los poros mediante la aplicación de presión externa. La presión requerida es inversamente proporcional al tamaño de los poros y solo la presión leve se requiere para introducir el mercurio en grandes macroporos mientras que presiones mucho mayores se requieren para forzar al mercurio en los microporos. Presiones más elevadas se requieren para medir los tamaños de los poros y las áreas de superficie de los microporos presentes en las superficies de productos de sílice de la presente invención. Un instrumento favorable para medir los tamaños de microporos y las áreas de superficie utilizando porosimetría de intrusión de mercurio a los fines de la presente invención, es una serie de porosímetros de mercurio automatizados MICROMERITICS® Autopore II 9220 disponible para la venta en Micromeritics Instrument Corporation de Norcross, Georgia.

La cantidad total de materiales abrasivos compatibles con cationes en la composición oral puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 65%, preferentemente desde aproximadamente 3 a aproximadamente 60%. En realizaciones en las que el abrasivo compatible con cationes se selecciona como fosfato dicálcico, la cantidad de abrasivo presente en la composición total varía desde aproximadamente 35 a aproximadamente 60%. En realizaciones en las que el abrasivo compatible con cationes se selecciona para ser un particulado de área de superficie baja modificado, está preferentemente presente desde entre aproximadamente 3 a aproximadamente 25%.

En realizaciones alternativas, los particulados inorgánicos compatibles con cationes que tienen una superficie porosa sustancialmente inerte a los ingredientes activos catiónicos puede ser además prerrevestida o encapsulada con un aceite de castor etoxilada hidrogenada como la que se describe en la Solicitud de Patente estadounidense Acta N° 10/875,063 presentada el 23 de junio de 2004, cuyos contenidos se incorporan a la presente a modo de referencia.

48

Los compuestos particulados inorgánicos compatibles con cationes cuya función como agentes espesantes se pueden usar en la práctica de la presente invención, como los compuestos particulados orgánicos de sílice coloidal compatible con cationes. Además, las composiciones orales de la presente invención pueden incluir mezclas de particulados inorgánicos compatible con cationes, tales como un abrasivo y un espesante coloidal. Adicionalmente, todo los particulados inorgánicos compatibles con cationes adecuados para uso seguro en una composición de cuidado oral se contemplan para el uso en la presente invención.

Las composiciones orales de la presente invención que incluyen uno o más ingredientes activos son estabilizadas preferentemente en la solución acuosa por un sistema surfactante (es decir, un sistema surfactante estabilizante). Por "sistema surfactante estabilizante" se entiende que uno o más surfactantes se incluyen en la composición oral que mantiene o no disminuye significativamente la biodisponibilidad del ingrediente activo catiónico, incluyendo la limitación sustancial de cualquier hidrólisis o neutralización potencial de las porciones catiónicas de un compuesto de ingrediente activo. Así, en ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, la composición oral es acuosa y comprende un sistema surfactante estabilizado que tiene surfactantes compatibles con cationes seleccionados de un grupo que consta de: surfactantes no iónicos, surfactantes catiónicos, surfactantes zwitteriónicos, surfactantes de betaina, surfactantes anfotéricos y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, los surfactantes leve y moderadamente aniónicos se pueden emplear en la presente invención, en tanto y en cuanto no haya interferencia con la biodisponibilidad del ingrediente activo catiónico, como se discutirá con más detalle debajo. Así, una o más de dichas clases preferidas de surfactantes se incluyen en el sistema surfactante compatible con cationes.

Los surfactantes no iónicos se hacen de constituyentes químicos que resultan de una molécula que no tiene cargas no iónicas. Como tal, los surfactantes no iónicos se distinguen de los surfactantes catiónicos, surfactantes aniónicos, y surfactantes anfotéricos. En una realización preferida, la parte hidrofílica de un surfactante no iónico se basa en una estructura de polioxialquileno. Una estructura de polioxialquileno es un polímero de tipo poliéter que formalmente representa el producto de polimerización de una amplia variedad de éteres cíclicos que polimerizan por medio de polimerización

de apertura de anillo.

Los surfactantes no iónicos útiles en la invención se sintetizan usualmente por la polimerización de dichos éteres cíclicos. Los surfactantes no iónicos adecuados útiles en la presente invención incluyen copolímeros poli(oxietileno)-poli(oxipropileno) en bloque. Dichos copolímeros se conocen comercialmente por el nombre no propietario de poloxámeros, el nombre se usa en conjunción con un sufijo numérico para designar la identificación individual de cada copolímero. Los poloxámeros pueden tener contenidos variables de óxido de etileno y óxido de propileno lo que resulta en poloxámeros que tienen un amplio rango de estructuras químicas y pesos moleculares. Un poloxámero preferido es Poloxamer 407, que se vende con el nombre comercial de PLURONIC® F127 de BASF, Inc. de Parsippany, Nueva Jersey.

Un grupo preferido de surfactantes no iónicos útiles en la presente invención incluyen condensados de ésteres de sorbitan de ácidos grasos con óxido de etileno (polisorbatos) tales como monooleato de sorbitan con desde aproximadamente 20 a aproximadamente 60 moles de óxido de etileno (por ejemplo, TWEEN®, una marca de ICI Group of Companies of London, Inglaterra). Los polisorbatos particularmente preferidos son monolaurato de polioxietileno sorbitan, como Polysorbate 20 (monolaurato de polioxietileno sorbitan 20, TWEEN® 20) y Polysorbate 80 (monooleato de polioxietileno sorbitan 20, TWEEN® 80). En ciertas realizaciones, el Polysorbate 20 se prefiere particularmente.

Los surfactantes zwitteriónicos útiles en la práctica de la presente invención, particularmente betaínas, incluyen surfactantes revelados en la patente estadounidense 5,180,577 de Polefka et al., cuyos contenidos se incorporan a la presente a modo de referencia. Los derivados típicos de la dimetil glicina incluyen alquil dietil betaínas, como decal betaína 2-(N-decil-N,N-dimetilamonio) acetato, cocobetaína o 2-(N-coc-N,N-dimetil amonio) acetato, miristil betaína, plamitil betaína, lauril betaína, cetil betaína, cetil betaína, esatraril betaína, y similares. Las amidobetaínas se ejemplifican por la cocoamidoetil betaína, cocoamidopropil betaína, lauramidopropil betaína y similares. Una betaína preferida es cocoamidopropil betaína.

En la presente invención, los surfactantes no iónicos y zwitteriónicos son particularmente preferidos. Sin embargo, los surfactantes aniónicos, cuando están compatibilizados con los compuestos de ingrediente activo catiónico, pueden ser también útiles; particularmente cuando son surfactantes leves y solo

apenas aniónicos. Un ejemplo de dicho surfactante aniónico preferido es un ácido aminosulfónico acilado como el taurato de cocoilo de metil sódico, también conocido como tauranol.

Así, en varias realizaciones preferidas, el sistema surfactante compatible con cationes comprende un surfactante seleccionado de un grupo que consta de derivados de polioxietileno de ésteres de sorbitan, derivados de dimetil glicina, copolímeros en bloque de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno), ácidos aminosulfónicos acilados y mezclas de los mismos. Más particularmente, ciertas realizaciones comprenden un sistema surfactante estabilizante que tiene un surfactante seleccionado del grupo que consta de monolaurato de polioxietileno sorbitan (polisorbato, por ejemplo, polisorbato 20), cocoamido propil betaína (CAP betaína), poli-(oxietileno)-poli(oxipropileno) (poloxámero, por ejemplo, poloxámero 407), taurato de metilcocoilo sódico (tauranol) o mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, un sistema surfactante estabilizante particularmente eficaz comprende tanto un primer surfactante de cocoamido propil betaína (CAP betaína) como un segundo surfactante de (oxietileno)-poli(oxipropileno) poloxámero, preferentemente poloxámero 407. En dichas realizaciones, una relación preferida del primer surfactante al segundo surfactante varía desde aproximadamente 1:0 a aproximadamente 10:1 sobre una base de peso.

En varias realizaciones de la presente invención, el surfactante(s) del sistema surfactante estabilizante compatible con cationes está presente en la composición oral en el rango de desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% por peso, preferentemente desde aproximadamente 0,6% a aproximadamente 3% por peso.

En varias realizaciones de la presente invención, la composición de cuidado oral tiene un vehículo de entrega o portador y además comprende ingredientes adicionales. Preferentemente, el portador no reduce la eficacia de los ingredientes activos catiónicos y otros materiales activos de las presentes composiciones orales. Un vehículo aceptable o portador de acuerdo con la presente invención puede ser cualquier portador toxicológicamente adecuado para el uso en la cavidad bucal. Dichos portadores oralmente aceptables incluyen los componentes usuales de pastas dentífricas, polvos dentales, pastas para profilaxis, enjuagues bucales, colutorios, gomas y similares y se describen con más detalle de aquí en adelante. La selección de componentes portadores específicos depende de la forma deseada del producto, incluyendo

dentífricos, enjuagues, geles y pinturas. Las realizaciones preferidas de la presente invención incluyen composiciones orales dentífricas.

El pH del portador de la composición oral está preferentemente en el rango de desde aproximadamente 4,5 a aproximadamente 9. En realizaciones particulares, en las que el ingrediente activo catiónico comprende un éster antibacteriano, como ELAH, se prefiere que el pH sea ácido y menor de aproximadamente 7,3; preferentemente menos de aproximadamente 6,8; más preferentemente aproximadamente 6,5. El pH se puede controlar por el surfactante y la selección del ingrediente, o alterando el portador con ácido (por ejemplo, ácido cítrico o ácido benzoico) o base (por ejemplo, hidróxido de sodio) o amortiguadas (con citrato de sodio, benzoato, carbonato, o bicarbonato, fosfato de hidrógeno disódico, o fosfato de dihidrógeno sódico, por ejemplo).

En varias realizaciones, el portador usado para preparar la composición oral comprende agua, preferentemente agua desionizada. Las composiciones de la presente invención opcionalmente incluyen otros materiales como agentes de adhesión, modificadores de la viscosidad, diluyentes, moduladores de espuma, agentes modificadores del pH, humectantes, espesantes compatibles con cationes, agentes agradables al gusto, endulzantes, saborizantes, colorantes, conservantes y combinaciones de los mismos. Se comprende que mientras que los atributos generales de cada una de las categorías de materiales mencionada arriba pueden diferir, puede haber atributos comunes y cualquier material dado puede servir para múltiples fines dentro de dos o más de dichas categorías de materiales. Preferentemente, dichos materiales portadores se seleccionan para compatibilidad con el material activo catiónico y otros ingredientes de la composición, tal como lo reconoce un experto en el arte. Los ingredientes de la composición oral ejemplo convencional se describen en la Patente estadounidense 6,290,933 adjudicada a Durga et al. y la Patente estadounidense 6,685,921 adjudicada a Lawlor, cuyos contenidos se incorporan a la presente a modo de referencia.

Por ejemplo, las composiciones de la presente invención, preferentemente comprenden un humectante, como glicerina, sorbitol, xilitol, polietilenglicol y/o propilenglicol de peso molecular en el rango de 200 a 1.000. La concentración humectante típicamente totaliza aproximadamente 5 a aproximadamente 70% por peso de la composición oral. En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, la composición oral comprende un humectante seleccionado a partir de glicerina y sorbitol que

están presentes desde aproximadamente 8 a aproximadamente 40%.

Los espesantes usados en las composiciones de la presente invención que no sean los espesantes de sílice compatibles con cationes que se discutieron arriba, preferentemente incluyen gomas, coloides y otros materiales inertes naturales y sintéticos compatibles con cationes como polietileno y PVP entrelazado. Los espesantes adecuados incluyen los polímeros que ocurren naturalmente como carrágenos, goma xántica, espesantes sintéticos tales como poliglicoles de pesos moleculares varios, polímeros de celulosa, tales como hidroxietil celulosa e hidroxipropil celulosa. Los agentes espesantes están presentes en las composiciones orales de la presente invención en cantidades de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% por peso, preferentemente aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4,0% por peso. En ciertas realizaciones preferidas, los espesantes usados en la presente invención, aparte de los espesantes de sílice compatibles con cationes, incluyen hidroxietil celulosa (HEC) que está presente opcionalmente desde aproximadamente 0 a aproximadamente 5% y goma xántica que está opcionalmente presente desde aproximadamente 0 a aproximadamente 3%.

La composición oral de la presente invención también puede contener un agente saborizante, como se conoce bien en el arte. Los saborizantes adecuados incluyen aceites esenciales así como varios aldehídos saborizantes, ésteres, alcoholes y materiales similares. Ejemplos de las aceites esenciales incluyen aceites de menta verde, menta, gaulteria, sasafrás, trébol, salvia, eucalipto, mejorana, canela, limón, lima, uva y naranja. También útiles son los químicos como el mentol, carbona y anetol. De estos, los que se emplean mas comúnmente son las aceites de menta y menta verde. El agente saborizante está incorporado a la composición dentífrica a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% por peso y preferentemente aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2% por peso.

En ciertas realizaciones de la presente invención, se prefieren múltiples ingredientes activos en la composición oral, ya que se observó que mejoran la eficacia del ingrediente activo (por ejemplo, antibacteriano) de la composición oral. Las composiciones de la presente invención opcionalmente comprenden un material activo adicional, que es operable para la prevención o tratamiento de una condición o trastorno de tejido blando o duro de la cavidad bucal, la prevención o el tratamiento de un trastorno o condición fisiológicos o para proveer un beneficio cosmético, cuyas funciones se describieron previamente

7

arriba en el contexto de los ingredientes activos catiónicos. Estos activos son o bien compatibles con el ingrediente(s) activo catiónico o son separadamente mantenidos a partir del ingrediente(s) activo catiónico en una composición de múltiples componentes.

Los activos de cuidado oral entre los que son útiles en la presente incluyen agentes blanqueadores, agentes antibacterianos, agentes antiinflamatorios, agentes anticaries, agentes del control de sarro, agentes antiplaca, activos periodónticos, abrasivos, agentes refrescantes del aliento, agentes de control del mal aliento, desensibilizantes dentales, estimulantes de la saliva, y combinaciones de los mismos. Se comprende que mientras los atributos generales de cada una de las categorías de activos arriba mencionadas pueden diferir, puede haber algunos atributos comunes y cualquier material dado puede servir a los múltiples fines dentro de dos o más de dichas categorías de activos. Si se agrega en la misma fase que el ingrediente catiónico, el ingrediente activo adicional no debe reaccionar con o disminuir la eficacia y biodisponibilidad del ingrediente activo catiónico; preferentemente los ingredientes adicionales son catiónicos o no iónicos. Los activos entre los que son útiles en la presente se revelan en la Publicación de la patente estadounidense 2003/0206874 adjudicada a Doyle et al. publicada el 6 de noviembre de 2003; así como también en las Patentes 6,290,933 y 6,685,921 adjudicada a Lawlor, cuyos contenidos se incorporan a la presente a modo de referencia.

En una realización, las composiciones orales comprenden agentes antibacterianos adicionales no catiónicos. Dichos agentes antibacterianos incluyen aquellos que se basan en compuestos fenólicos y bisfenólicos, tales como éteres de difenil halogenados, incluyendo triclosan (2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difeniléter, triclocarban (3,4,4-triclorocarbanilida) así como 2-fenoxietanol, ésteres de benzoato, y carbanilidas. Dichos agentes antibacterianos pueden estar presentes en la composición de cuidado oral en cantidades de desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5% por peso de la composición oral.

Por ejemplo, en una realización en la que se incluyen múltiples ingredientes activos en la composición oral, un éster antibacteriano como ELAH es el ingrediente activo catiónico, y un ingrediente activo adicional es triclosan, ya sea que la composición esté como forma simple o de múltiples componentes.

La composición dentífrica de la presente invención también puede contener una fuente de iones de flúor o componente que provee flúor, como agente anticaries o antisarro en cantidad suficiente para suministrar aproximadamente de 25 ppm a 5.000 ppm de iones de flúor e incluir sales de flúor inorgánicos, tal como sales de metales alcalinos solubles. Por ejemplo, las fuentes preferidas de flúor en la composición son fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato de sodio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, así como fluoruro de estaño. El fluoruro de sodio o monofluorofosfato de sodio son los preferidos.

Además de los compuestos de flúor, también se incluyen los agentes antisarro de fuente de iones estaño como fluoruro de estaño, cloruro de estaño y pirofosfato de estaño.

En ciertas realizaciones, los agentes antisarro comprenden una fuente de iones de cinc como sales de cinc que incluyen cloruro de cinc, citrato de cinc, y gluconato de cinc que son compatibles con el ingrediente activo catiónico. Cuando se incluyen los agentes antisarro en la composición oral, se prefiere que estén en una concentración de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% por peso.

En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición oral comprende un extracto galénico no iónico en adición al ingrediente activo catiónico. Preferentemente, dichos extractos galénicos no iónicos contienen uno o más compuestos derivados de una fuente natural, preferentemente, una fuente de planta. El termino extracto galénico incluye equivalentes sintéticos o semisintéticos de dicho extracto o un componente activo contenido en el mismo. Los extractos adecuados para el uso en la presente invención se pueden obtener de cualquier parte de la planta incluyendo la hoja, el tallo, corteza, pulpa, semilla, piel, jugo, raíz y mezclas de los mismos. Se prefiere que el extracto se obtenga a partir de la hoja, pulpa y semilla, más preferentemente de la hoja, flor o corteza.

Los ejemplos no limitantes adecuados de extractos galénicos no iónicos incluyen un extracto de ácido de lúpulo de la planta de lúpulo u otra parte de una planta de la familia de *Cannabaceae* en particular, de la planta *Humulus lupulus*. Los extractos de *Magnolia Cortex* (la corteza de *Magnolia officinalis*) contienen compuestos activos que incluyen: magnolol, honokiol, tetrahidromagnol, y tetrahidrohonokiol que son adecuados para el uso en la presente invención. Otros extractos naturales antibacterianos incluyen aquellos

71

aislados de té verde u oolong (*Camellia sinensis*), hilo dorado (derivado de cualquiera de las siguientes familias de plantas: *Annonaceae*, *Berberidaceae*, *Menispermaceae*, *Papaveraceae*, *Ranunculaceae*, *Rutaceae*, *Zingiberaceae*, *Nadina*, *Mahonia*, *Thalictrum spp.*), arándano y otras plantas de la familia *Ericaceae*, madreselva (*Lonicera ceprifolium*), semilla de uva (*Vitis vinifer*), myrobalan (*Terminalia bellerica*), rosamaria (*Rosmariuns officinalis*), avellana de las Indias Orientales (*Albizia lebbek*), neem o margosa (*Melia azadirachia*), niruri (*Phyllantius niruri*) y corteza de pino, preferentemente Pino Marítimo (*Pinus pinaster*). La familia *Ericaceae* ampliamente se refiere a más de 100 géneros y las más de 4.000 especies asociadas, tales como las que se revelan en la Patente estadounidense N° 5,980,869 adjudicada a Snaker et. al. En ciertas realizaciones, los extractos de las plantas en el género *Vaccinium* son útiles como extractos naturales, como arándano (*Vaccinium macrocarpon*).

Otros extractos naturales que pueden ser agentes antimicrobianos y/o antiinflamatorios son los que aparecen en la lista en el *International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, Tenth ed., 2004, page 2183*. En varias realizaciones, los extractos galénicos no iónicos adicionales agregados a la composición oral de la presente invención están preferentemente presentes desde aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 10%, preferentemente desde aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5%, más preferentemente desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 3%, dependiendo de la concentración de los compuestos activos catiónicos y formas de la composición oral.

En varias realizaciones, la composición oral además comprende uno o más ingredientes activos adicionales seleccionados de un grupo: triclosán, fuente de iones de estaño, fuente de iones de flúor, fuente de iones de cinc, extractos galénicos no iónicos y mezclas de los mismos, además de los ingredientes activos catiónicos.

La composición oral de la presente invención se puede proveer en una forma de componentes múltiples que tienen fases múltiples que se mantienen separadamente. Por ejemplo, las composiciones de componentes múltiples se envasan en un envase para expendio adecuado en el cual el primer y segundo componentes se mantienen separados y a partir del cual los componentes separados se pueden expender sincrónicamente como una cinta combinada para la aplicación de un cepillo de dientes. Bajo esas circunstancias, puede ser preferible que cada componente se formule para tener características

3

reológicas similares para que los dos componentes puedan ser coextruidos simultáneamente en las cantidades deseadas predeterminadas cuando separadamente estén alojadas en un tubo de compartimentos múltiples o un dispositivo de bomba. Dichos envases son bien conocidos en el arte. Un ejemplo de dicho envase es un envase de expendio de dos compartimentos como una bomba o un tubo, con paredes laterales colapsables tal como se revela en las Patentes Estadounidense Nos. 6,447,756 adjudicada a Dixit et al.; 4,487,757 adjudicada en Kiozpeoplou, y y 4,687,663 adjudicada a Schaeffer en las cuales, el cuerpo del tubo está formado de una malla de plástico colapsable como polietileno o polipropileno y está provista de una división dentro del cuerpo del envase que define compartimentos separados en los cuales los componentes físicamente separados se almacenan y de los cuales se expenden a través de una salida de expendio.

En las composiciones orales de múltiples componentes de la presente invención, el primer componente preferentemente comprende uno o más ingredientes activos catiónicos. En varias realizaciones el primer componente comprende un particulado inorgánico compatible con cationes que tienen una superficie porosa que es sustancialmente inerte al ingrediente activo catiónico, un sistema surfactante compatible con cationes, y un portador que es estable en la presencia del ingrediente activo catiónico, como se describió arriba previamente.

El segundo componente de la realización de múltiples componentes preferentemente contiene uno o más ingredientes que son incompatibles con el ingrediente(s) activo catiónico. Por ejemplo, ciertos surfactantes proveen características de espumado deseables, sin embargo, son demasiado aniónicas para ser almacenadas con el ingrediente activo catiónico. Un ejemplo de dicho surfactante aniónico es el sulfato de laurilo sódico (SLS). Otro ejemplo de dichos ingredientes son ciertos agentes antisarro que generalmente son reconocidos por no ser compatibles con los ingredientes activos catiónicos como las sales de pirofosfato y polifosfato. Similarmente, estos ingredientes se pueden incluir en el segundo componente. Otros ejemplos incluyen los abrasivos convencionales que están cargados aniónicamente.

Dichos abrasivos convencionales que se pueden usar en el segundo componente de la composición oral de múltiples componentes incluye los abrasivos de sílice como los sílices precipitados que tienen un tamaño de partícula medio de aproximadamente 20 micrones, como ZEODENT® 115,

comercializado por Huber Engineered Materials. Otros abrasivos dentífricos aniónicos útiles incluyen metafosfato de sodio, metafosfato de potasio, fosfato de tricalcio, fosfato dicálcico dihidratados, silicato de aluminio, alúmina calcinada, bentonita u otros materiales silíceos, o combinaciones de los mismos.

En otras realizaciones, de la presente invención, los materiales abrasivos útiles para preparar las composiciones dentífricas incluyen los geles de sílice y el sílice amorfo precipitado que tiene un valor de absorción de aceite de menos de 100 g/100 g de sílice y preferentemente en el rango de desde aproximadamente 45 g/100g a menos de aproximadamente 70 g/100 g de sílice. Estas partículas coloidales de sílice tienen un tamaño de partícula promedio desde aproximadamente 3 micrones a aproximadamente 12 micrones, y más preferentemente entre aproximadamente 5 a aproximadamente 10 micrones.

Otros abrasivos adecuados con varias realizaciones de la presente invención son los abrasivos de sílice con absorción baja de aceite o abrasivos de alta limpieza como los que se comercializan con el nombre comercial SYLODENT® XWA o SYLODENT® 783 de Davison Chemical Division de W.R. Grace & Co., Baltimore, Maryland. SYLODENT® 650 XWA un hidrogel de sílice compuesto de partículas de sílice coloidal que tiene un contenido de agua de 29% promediando desde aproximadamente 7 a aproximadamente 10 micrones de diámetros y una absorción de aceite de menos de 70 g/100 g de sílice es un ejemplo preferido de un abrasivo de sílice de baja absorción de aceite útil en la práctica de la presente invención. También se puede usar cualquier otro material de pulido de atención oral adecuada en el segundo componente de la presente invención, tal como lo reconoce un experto en el arte. El abrasivo está presente en el segundo componente de la composición dentífrica de la presente invención a una concentración de aproximadamente 10 a aproximadamente 40%.

Así, los ingredientes que son incompatibles con el ingrediente activo catiónico se pueden mantener separados en un segundo componente de la composición oral. En un sistema de composición oral de doble componente, el primer componente contiene el ingrediente activo catiónico y el segundo componente contiene el ingrediente activo incompatible. El primer y segundo componentes se mantienen separados uno del otro hasta que se dispersan para la aplicación en la cavidad bucal. Alternativamente, dicho agentes de

ingrediente activos no compatibles también se pueden incluir en una composición dentífrica de fase única por técnicas de compatibilización reconocidas por un experto en el arte, como la provisión de una concentración baja de agua para separar físicamente y prevenir la difusión de los ingredientes no compatibles disminuyendo así el contacto entre ellos.

Similarmente, ciertos ingredientes activos pueden mejorar la biodisponibilidad o la eficacia cuando se expenden almacenados o se expenden con ingredientes que potencialmente desestabilizan los ingredientes activos catiónicos. Un ejemplo de esto es el triclosan, que es altamente eficaz cuando se expende con un policarboxilato aniónico y el sulfato de laurilo sódico. Sin embargo, el SLS y el policarboxilato aniónico son incompatibles con los ingredientes activos catiónicos.

Los policarboxilatos aniónicos sintéticos con frecuencia se usan en las composiciones dentífricas como un agente mejorador de la eficacia para ciertos ingredientes activos, incluyendo antibacterianos, antisarro u otros agentes activos dentro de la composición oral. Dichos policarboxilatos aniónicos se emplean generalmente en la forma de ácidos libre o preferentemente parcialmente, o más preferentemente metales alcalinos solubles en agua totalmente neutralizados (por ejemplo, potasio y preferentemente sodio) o sales de amonio. Los copolímeros preferidos son 1:4 a 4:1 copolímeros de anhídrido maléico o ácido maléico con otro monómero insaturado polimerizable etilénicamente insaturado, preferentemente éter de metilvinilo (metoxietileno) que tiene un peso molecular (P.M.) de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 1.000.000. Un copolímero preferible es el anhídrido de metilvinilo/ viniléter/ maléico. Los ejemplos de estos copolímeros están disponibles en ISP Corporation con el nombre comercial de GANTREZ®, por ej., AN 139 (P.M. 1.100.000), AN 119 (P.M. 200.000); S-97 Pharmaceutical Grade (P.M. 1.500.000), AN 169 (P.M. 2.000.000) y AN 179 (P.M. 2.400.000); en la cual el copolímero preferido es S-97 Pharmaceutical Grade (P.M. 1.500.000).

En ciertas realizaciones, una composición de cuidado oral de componentes múltiples para aplicación a una superficie oral comprende una primera fase o componente que tiene uno o más ingredientes activos catiónicos, donde por lo menos uno de los ingredientes catiónicos es el éster de etil lauril arginina (ELA). La primera fase también comprende un particulado inorgánico compatible con cationes que tiene una superficie porosa que es

sustancialmente inerte al ingrediente activo catiónico, un sistema surfactante compatible con cationes, y un portador que tiene un pH de menos de aproximadamente 7. La segunda fase o componente comprende uno o más ingredientes de cuidado oral incompatibles con el ingrediente antibacteriano catiónico. En ciertas realizaciones, la segunda fase comprende uno o más de: surfactante aniónico, un ingrediente aniónico y un particulado incompatible con el ingrediente activo catiónico. Las primera y segunda fases se mantienen separadamente una de otra durante el almacenamiento. En una realización particular, la segunda fase comprende uno o más de: sulfato de laurilo sódico y un particulado incompatible con el ingrediente activo catiónico. En otra realización, la segunda fase comprende triclosan y un copolímero de éter de metilvinilo y anhídrido maléico. La segunda fase puede además comprender un particulado incompatible con el ingrediente activo catiónico.

En una realización, la presente invención provee un método para hacer un dentífrico que tiene una disponibilidad y estabilidad mejoradas de un ingrediente activo de cuidado oral catiónico. La preparación de dentífricos se conoce bien en el arte.

Más específicamente, un método ejemplo para preparar un dentífrico de la presente invención generalmente incluye la dispersión de compuestos solubles en agua incluyendo componentes tales como, sacarina sódica, monofluorofosfato, y otras sales, que se mezclan en un mezclador convencional bajo agitación. Los humectantes, por ejemplo, glicerina y sorbitol, se dispersan en agua en una mezclador convencional bajo agitación. Se agregan los espesantes orgánicos como la goma xántica y la hidroxietilcelulosa y cualquier copolímero. La mezcla resultante se agita hasta que se forma una fase de gel homogéneo. En la fase gel se agrega un pigmento como TiO_2 y cualquier ácido o base requerida para ajustar el pH de 6 a 7. La mezcla se transfiere luego a un mezclador de vacío de alta velocidad, en el cual se agregan los abrasivos de particulado inorgánicos compatibles con cationes y/o los espesantes tales como el sílice de área de superficie baja modificado o el fosfato dicálcico. La mezcla se mezcla luego a una alta velocidad durante desde 5 a 30 minutos, bajo vacío desde aproximadamente 20 a 50 mm de Hg, preferentemente aproximadamente 30 mm Hg. El aceite saborizante se pesa y se agrega a la mezcla. Finalmente los surfactantes del sistema surfactante estabilizante (taurato de metilcocoilo sódico, es decir, tauranol, TWEEN® 20, betaína cocoamido, es decir, betaína CAP, PLURONIC® 127, es decir, poloxámero

60

407), saborizante e ingrediente activo catiónico (es decir, ELAH) y cualquier otro ingrediente activo se agrega a la mezcla y se mezcla durante 10 minutos adicionales. El producto resultante es un producto en pasta o gel homogéneo, semisólido y extruible.

Los siguientes ejemplos además describen y demuestran las realizaciones preferidas dentro del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1

TABLA 1

Ingrediente	Fórmula A	Fórmula B	Fórmula C
Espesante de sílice compatible con cationes	15	18	
Dihidrato de fosfato dicálcico			48,8
Glicerina	11	11	18
Sorbitol	20	20	15,1
Hidroxietilcelulosa	1,3	1,3	1
Goma xántica			
MFP	0,76	0,76	0,76
Sacarina sódica	0,3	0,3	0,3
NaOH (50%)	q ^s	q ^s	
Saborizante	1,2	1,2	0,7
Hidrocloruro de arginato de etillauroilo (ELAH) (20%)	0,8	0,8	0,8
Taurato de metil cocoilo sódico			
TWEEN® 20			

Cada formulación dentífrica en la Tabla 1 se prepara dispersando sales y compuestos solubles en agua, sacarina sódica y monofluorofosfato (MFP) en un mezclador convencional bajo agitación. Los humectantes, por ejemplo, glicerina y sorbitol, se dispersan en agua en una mezcla convencional bajo agitación. Se agregan los espesantes orgánicos, como la goma xántica y la hidroxietilcelulosa. La mezcla se agita hasta que se forma una fase gel. En la fase gel se agrega pigmento de dióxido de titanio como TiO₂ y cualquier ácido o base (NaOH) requerido para ajustar el pH a menos de aproximadamente 7. La mezcla se trasfiere entonces a un mezclador de vacío de alta velocidad en el cual se agregan los abrasivos inorgánicos compatibles con cationes y/o

espesantes como el sílice de área de superficie baja modificado o fosfato dicálcico. La mezcla luego se mezcla a alta velocidad durante desde 5 a 30 minutos, bajo vacío desde aproximadamente 20 a 50 mm de Hg, preferentemente aproximadamente 30 mm Hg. El aceite saborizante se pesa y luego se agrega a la mezcla. Finalmente los surfactantes del sistema surfactante estabilizante (taurato de metilcocoilo sódico, es decir, tauranol, TWEEN® 20, betaína cocoamido, es decir, betaína CAP, PLURONIC® 127, es decir, poloxámero 407), saborizante e ingrediente activo catiónico (es decir, ELAH) y cualquier otro ingrediente activo se agrega a la mezcla y se mezcla durante 10 minutos adicionales. El producto resultante es un producto en pasta o gel homogéneo, semisólido y extruible.

Ejemplo 2

TABLA 2

Ingredientes	Fórmula de tubo doble	
	Lado 1	Lado 2
Abrasivo de sílice compatible con cationes (Grace)		
Espesante de sílice compatible con cationes (Grace)		
ZEODENT® 115	10	
ZEODENT® 165	3,5	
XWA 650	10	
Dihidrato de fosfato dicálcico DF		48,8
Glicerina	20	18
Sorbitol	16,9	15,1
Goma de hidroxietilcelulosa		1
Propilenglicol	0,5	
Goma CMC (Carboximetil celulosa)	1,1	
Goma de carrágeno Iota	0,5	
NaF	0,243	0,243
Sacarina sódica	0,3	0,3
NaOH (50%)	1,2	
Saborizante	1	1
Solbrol (20%)		7,5
Triclosan	0,6	
GANTREZ®	4	

62

Ingredientes	Fórmula de tubo doble	
	Lado 1	Lado 2
Sulfato de laurilosódico	3	
TWEEN®	20	1
Betaína CAP		1
PLURONIC® 127 (Poloxámero 407)		
Dióxido de titanio	0,5	0,5
Agua	Equilibrio	Equilibrio

Las composiciones dentífricas de múltiples componentes se preparan como se muestra en la Tabla 2. El primer componente o fase se prepara como se describe en el Ejemplo 1. El segundo componente se prepara agregando los compuestos solubles en agua, tales como MFP y sacarina sódica al agua y mezclando. Se nota que la fuente de iones de flúor se pueden agregar a ambos, los componentes primero y segundo. Luego los humectantes se agregan y mezclan abajo agitación. En la dispersión se agregan los espesantes, tales como la goma xántica y/o la hidroxiethylcelulosa. Luego se agrega GANTREZ® con hidróxido de sodio. La mezcla resultante se agita hasta que se forma una fase de gel. En la fase de gel se agrega dióxido de titanio (TiO₂) y agentes amortiguadores. Estos ingredientes se mezclan hasta que se forma una fase homogénea. La mezcla luego se transfiere a un mezclador de alta velocidad/vacío, en el cual el triclosan, GANTREZ® y los compuestos abrasivos convencionales tales como ZEODENT® 115, ZEODENT® 165, sílice de alta limpieza, SYLODENT® XWA 650 se agregan y se mezclan a alta velocidad durante 25 minutos, bajo vacío desde aproximadamente 30 mm de Hg. Finalmente, el surfactante(s), incluyendo el surfactante aniónico, sulfato de laurato sódico (SLS) y luego se agrega el saborizante a la mezcla y se mezcla durante 10 minutos adicionales. El producto resultante es un producto en pasta o gel homogéneo, semisólido, extruible. Los componentes primero y segundo se almacenan separadamente en un dispositivo de almacenamiento de componentes múltiples, tales como los que se describieron anteriormente arriba.

67

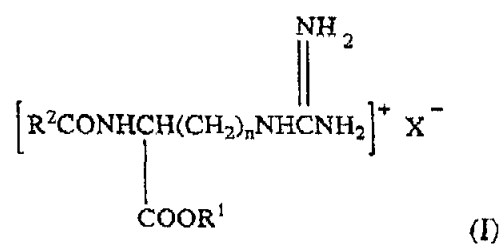
REIVINDICACIONES

Lo que reivindicamos es:

1. Una composición oral que comprende:
 - (a) un ingrediente catiónico activo;
 - (b) un particulado inorgánico compatible con cationes que tengan una superficie que es sustancialmente inerte al ingrediente activo catiónico; y
 - (c) un sistema surfactante compatible con cationes.
2. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el componente particulado inorgánico compatible con cationes comprende un particulado de sílice que tiene un área de superficie BET de menos de aproximadamente 100 m²/g.
3. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el componente particulado inorgánico compatible con cationes comprende un aceite DBP de absorción de menos de aproximadamente 150 g/ 100 g.
4. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el componente particulado inorgánico compatible con cationes comprende un particulado de sílice de área de superficie baja modificado que tiene un diámetro medio de menos de aproximadamente 100 micrómetros y el área de superficie BETA es de menos de aproximadamente 50 m²/g.
5. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el particulado inorgánico compatible con cationes comprende un particulado de fosfato dicálcico.
6. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el ingrediente activo catiónico se selecciona entre cloruro de bencetonio, octenidina, hexetidina, hexamidina, clorhexidina, alexidina y sales de éster de N^o-acil arginina alquilo.
7. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el ingrediente activo catiónico comprende cloruro de cetil piridinio.
8. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 5, en la cual el ingrediente activo catiónico comprende un hidrocloreto de éster de etillauroilo (ELAH).
9. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual la composición oral además comprende un ingrediente activo adicional seleccionado del grupo que consta de: triclosan, fuente de iones de estaño, fuentes de iones de flúor, fuentes de iones de cinc y extractos galénicos no iónicos.

64

10. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el ingrediente activo catiónico está presente a una concentración de entre aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5% por peso de la composición de cuidado oral.
11. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el sistema surfactante compatible con cationes comprende un surfactante seleccionado de un grupo que consta de: surfactantes no iónicos, surfactantes catiónicos, surfactantes de betaína y surfactantes anfotéricos.
12. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el sistema surfactante compatible con cationes comprende un surfactante seleccionado de un grupo que consta de: monolaurato de polioxietilen sorbitan, betaína de propilcocoamido, poli(oxietileno)-poli(oxipropileno) (poloxámero), diisoestearato de sorbitan, alquil poliglucósido y taurato de metilcocoilo sódico.
13. Una composición oral de acuerdo con la Reivindicación 1, en la cual el sistema surfactante compatible con cationes comprende un primer surfactante de poli(oxietileno)-poli(oxipropileno) (poloxámero) 407 y un segundo surfactante de betaína de propil cocoamido en el cual una relación del primer surfactante al segundo surfactante está en el rango de aproximadamente 1:0 a aproximadamente 10:1 sobre una base de peso.
14. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende un ingrediente dentífrico seleccionado a partir del grupo que consta de: humectantes, surfactantes, agentes espesantes compatibles con cationes, agua, agentes saborizantes y conservantes.
15. Una composición oral que comprende:
 - (a) un compuesto representado por la fórmula (I)



- en la cual R¹ y R² son grupos alquilo y X es un anión;
- (b) un particulado inorgánico compatible con cationes que tiene una superficie porosa que es sustancialmente inerte al éster antibacteriano catiónico; y

(c) un sistema surfactante compatible con cationes comprende un surfactante seleccionado de un grupo que consta de: monolaurato de polioxietilen sorbitan, betaína de propilcocoamido, poli(oxietileno)-poli(oxipropileno) (poloxámero) y tauratos de metilcocoilo sódico.

16. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 15, en la cual R^1 es una cadena alquilo de 1 a 8 átomos de carbón y R^2 es una cadena alquilo de 6 a 30 átomos.

17. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 15, en la cual el componente particulado inorgánico compatible con cationes comprende un particulado de sílice que tiene un área de superficie baja que tiene un área de superficie BET de menos de aproximadamente $100 \text{ m}^2/\text{g}$.

18. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 15, en la cual el componente particulado inorgánico compatible con cationes comprende un aceite DBP de absorción de menos de aproximadamente $150 \text{ g}/100 \text{ g}$.

19. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 15, en la cual el componente particulado inorgánico compatible con cationes comprende un particulado de sílice de área de superficie baja modificado que tiene poros de gran diámetro con un diámetro de más de 500 Angstrom, en el cual los poros de gran diámetro tienen un área de superficie acumulativa medida por intrusión de mercurio de menos de aproximadamente $8 \text{ m}^2/\text{g}$.

20. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 15, en la cual el particulado inorgánico compatible con cationes comprende un particulado de fosfato dicálcico.

21. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 15, en la cual el éster antibacteriano catiónico comprende un hidrocloreto de éster de etillauroilo (ELAH).

22. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 15, en la cual la composición oral además comprende un ingrediente activo adicional seleccionado del grupo que consta de: cloruro de cetil piridinio, clorhexidina, fuente de iones de estaño, fuentes de iones de flúor, fuentes de iones de cinc y extractos galénicos.

23. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 15, en la cual el sistema surfactante compatible con cationes comprende un surfactante seleccionado de un grupo que consta de: monolaurato de polioxietilen sorbitan, betaína de propilcocoamido, poli(oxietileno)-poli(oxipropileno) (poloxámero), y taurato de metilcocoilo sódico.

66

24. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 15 que además comprende triclosan.

25. Una composición oral para aplicación a una superficie oral, cuya composición comprende:

(a) una primera fase que comprende un ingrediente activo catiónico, un particulado inorgánico compatible con cationes que tiene una superficie que es sustancialmente inerte al ingrediente activo catiónico y un sistema surfactante compatible con cationes; y

(b) una segunda fase que comprende uno o más ingredientes de cuidado oral incompatibles con el ingrediente catiónico antibacteriano, en la cual la segunda fase comprende uno o más de: un surfactante aniónico, un ingrediente activo aniónico y un particulado incompatible con el ingrediente activo catiónico, en el cual las fases primera y segunda están separadas una de otra durante el almacenamiento.

26. Una composición de cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 25 en la cual la segunda fase comprende uno o más de: sulfato de laurilo sódico y un particulado incompatible con el ingrediente activo catiónico.

27. Una composición de cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 25 en la cual la segunda fase comprende triclosan y un copolímero de éter de metilvinilo y anhídrido maléico.

28. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 25, en la cual el componente particulado inorgánico compatible con cationes comprende un particulado de sílice que tiene un área de superficie BET de menos de aproximadamente 100 m²/g.

29. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 25, en la cual el componente particulado inorgánico compatible con cationes comprende un aceite DBP de absorción de menos de aproximadamente 150 g/ 100 g.

RESUMEN

Se provee una composición oral que cubre uno o más ingredientes activos catiónicos y un particulado inorgánico compatible con cationes que tiene una superficie porosa que es sustancialmente inerte al ingrediente activo catiónico. La composición oral también tiene un sistema surfactante compatible con cationes y un portador que es estable en la presencia del ingrediente activo catiónico. La composición oral se puede proveer en forma de tubo doble o simple, si se desea.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 7540-00-WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/026512	International filing date (day/month/year) 10/07/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 15/07/2005
Applicant COLGATE-PALMOLIVE COMPANY		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International search report consists of a total of 8 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
 b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/026512

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61Q11/00 A61K8/41 A61K8/43 A61K8/24		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/000253 A (COLGATE-PALMOLIVE) 6 January 2005 (2005-01-06) paragraph [0034] - paragraph [0047]	1-24
X	US 2004/258631 A1 (COLGATE-PALMOLIVE) 23 December 2004 (2004-12-23) the whole document	1-24
X	US 4 205 061 A (JOHNSON & JOHNSON) 27 May 1980 (1980-05-27) column 4, line 12 - line 28; example 1	1-7,9-12
X	GB 2 160 771 A (LION CORP) 2 January 1986 (1986-01-02) example 2	1-7,9-14
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *G* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 January 2007		Date of mailing of the international search report 09/02/2007
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 Irwin, Lucy

69

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/026512

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/52041 A (UNIV MELBOURNE [AU]; CSL LTD [AU]; VICTORIAN DAIRY INDUSTRY ASS [AU];) 8 September 2000 (2000-09-08) example 5	1-6
X	EP 0 422 803 A2 (BEECHAM GROUP PLC [GB]) 17 April 1991 (1991-04-17) claims; examples 1,8	1-6
X	EP 0 568 160 A2 (BEECHAM GROUP PLC [GB] BEECHAM GROUP PLC [SL]) 3 November 1993 (1993-11-03) claims	1-6
Y	EP 0 485 616 A1 (SUNSTAR KK [JP]) 20 May 1992 (1992-05-20) the whole document	1-24
Y	US 2004/258629 A1 (COLGATE-PALMOLIVE) 23 December 2004 (2004-12-23) claims	1-24
A	WO 2005/000261 A1 (COLGATE-PALMOLIVE) 6 January 2005 (2005-01-06) the whole document	1-24
X	WO 98/13013 A (ENAMELON INC [US]) 2 April 1998 (1998-04-02) page 15, line 26 - page 16, line 23 page 22, line 3 - page 23, line 2 page 32, line 33 - page 33, line 12	25-29
X	US 4 083 955 A (PROCTER & GAMBLE) 11 April 1978 (1978-04-11) column 4, line 63 - column 5, line 22 example II	25,28,29
X	US 6 485 708 B1 (WINSTON ANTHONY E [US] ET AL) 26 November 2002 (2002-11-26) table 1	25,28,29
X	US 5 858 333 A (ENAMELON INC [US]) 12 January 1999 (1999-01-12) example 18	25,28,29
Y	US 2003/206874 A1 (PROCTER & GAMBLE) 6 November 2003 (2003-11-06) paragraph [0077] paragraph [0136] example 2	25-29
	-/--	

27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2006/026512

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99/43295 A (PROCTER & GAMBLE [US]) 2 September 1999 (1999-09-02) page 10, line 11 - page 12, line 34 page 13, line 15 - page 15, line 25 page 19, line 30 - line 31 example 2	25-29
Y	US 3 956 480 A (COLGATE-PALMOLIVE COMPANY) 11 May 1976 (1976-05-11) claims	26-29
Y	US 5 603 922 A (ENAMELON INC [US]) 18 February 1997 (1997-02-18) column 11, line 47 - column 12, line 65 example 6	25-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/026512

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
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.:

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/SA/ 210

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

1. claims: 1-24

An oral composition comprising: (a) a cationic active ingredient; (b) a cationic-compatible inorganic particulate having a surface that is substantially inert to the cationic active ingredient; and (c) a cationic-compatible surfactant system. (Claims 1 to 24).

2. claims: 25-29

An oral care composition for application to an oral surface, the composition comprising: (a) a first phase comprising a cationic active ingredient, a cationic-compatible inorganic particulate having a surface that is substantially inert to the cationic active ingredient, and a cationic-compatible surfactant system; and (b) a second phase comprising one or more oral care ingredients incompatible with the cationic antibacterial ingredient, wherein the second phase comprises one or more of: an anionic surfactant, an anionic active ingredient, and a particulate incompatible with the cationic active ingredient, wherein the first and the second phases are separated from one another during storage. (Claims 25 to 29).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/026512

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005000253	A	06-01-2005	AU 2004251727 A1 BR PI0411739 A CA 2530399 A1 EP 1635774 A1 MX PA05013498 A	06-01-2005 08-08-2006 06-01-2005 22-03-2006 09-03-2006
US 2004258631	A1	23-12-2004	CN 1812762 A US 2005031551 A1	02-08-2006 10-02-2005
US 4205061	A	27-05-1980	CA 1126163 A1 JP 55015473 A	22-06-1982 02-02-1980
GB 2160771	A	02-01-1986	CA 1275380 C DE 3522898 A1 JP 61012629 A US 4714612 A	23-10-1990 02-01-1986 21-01-1986 22-12-1987
WO 0052041	A	08-09-2000	EP 1157033 A1 JP 2003520765 T NZ 514555 A US 6962706 B1	28-11-2001 08-07-2003 30-04-2004 08-11-2005
EP 0422803	A2	17-04-1991	AU 644104 B2 AU 6360890 A CA 2026509 A1 IE 903492 A1 JP 3127718 A NO 904252 A NZ 235498 A PT 95463 A	02-12-1993 18-04-1991 12-04-1991 24-04-1991 30-05-1991 12-04-1991 26-05-1993 25-06-1991
EP 0568160	A2	03-11-1993	AT 102017 T GR 3024349 T3	15-03-1994 28-11-1997
EP 0485616	A1	20-05-1992	AT 126051 T AU 633217 B2 AU 7893891 A CA 2060895 A1 CN 1057582 A DE 69111985 D1 DE 69111985 T2 DK 485616 T3 ES 2078523 T3 GR 3017090 T3 HK 1001670 A1 WO 9118585 A1 JP 1955948 C JP 4036231 A JP 6084294 B US 5266306 A	15-08-1995 21-01-1993 31-12-1991 30-11-1991 08-01-1992 14-09-1995 02-05-1996 18-09-1995 16-12-1995 30-11-1995 03-07-1998 12-12-1991 28-07-1995 06-02-1992 26-10-1994 30-11-1993
US 2004258629	A1	23-12-2004	AU 2004251729 A1 BR PI0411710 A CA 2526981 A1 CN 1809332 A EP 1635780 A2 MX PA05013250 A WO 2005000255 A2	06-01-2005 08-08-2006 06-01-2005 26-07-2006 22-03-2006 09-03-2006 06-01-2005

721

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/026512

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005000261	A1	06-01-2005	AU 2004251747 A1 BR PI0411664 A CA 2530405 A1 EP 1663122 A1 MX PA05013499 A	06-01-2005 08-08-2006 06-01-2005 07-06-2006 09-03-2006
WO 9813013	A	02-04-1998	AU 4083597 A US 2001051136 A1	17-04-1998 13-12-2001
US 4083955	A	11-04-1978	NONE	
US 6485708	B1	26-11-2002	NONE	
US 5858333	A	12-01-1999	NONE	
US 2003206874	A1	06-11-2003	NONE	
WO 9943295	A	02-09-1999	AT 226812 T AU 2436799 A CA 2321306 A1 DE 69903710 D1 DE 69903710 T2 DK 1056439 T3 EP 1056439 A1 ES 2182483 T3 PT 1056439 T US 6132702 A US 6235269 B1 US 2001006624 A1	15-11-2002 15-09-1999 02-09-1999 05-12-2002 10-07-2003 25-11-2002 06-12-2000 01-03-2003 31-03-2003 17-10-2000 22-05-2001 05-07-2001
US 3956480	A	11-05-1976	NONE	
US 5603922	A	18-02-1997	NONE	

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2006/026512

International filing date (day/month/year)
10.07.2006

Priority date (day/month/year)
15.07.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61Q11/00 A61K8/41 A61K8/43 A61K8/24

Applicant
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Irwin, Lucy

Telephone No. +49 89 2399-2527



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/026512

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

77

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/026512

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-24
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-24
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-24
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/026512

The following documents (D) are referred to in this communication and the numbering shall be adhered to for the rest of the procedure:

- D1: WO 2005/000253 A (Colgate-Palmolive) 6 January 2005
- D2: US 2004/258631 A1 (Colgate-Palmolive) 23 December 2004
- D3: US-A-4 205 061 (Johnson & Johnson) 27 May 1980
- D4: GB-A-2 160 771 (Lion Corp.) 2 January 1986
- D5: WO 00/52041 A (University of Melbourne) 8 September 2000
- D6: EP 0422803 A (Beecham Group) 17 April 1991
- D7: EP-A2-0 568 160 (Beecham Group) 3 November 1993
- D8: EP-A1-0 485 616 (Sunstar) 20 May 1992
- D9: US 2004/258629 A1 (Colgate-Palmolive) 23 December 2004
- D10: WO 2005/000261 A1 (Colgate-Palmolive) 6 January 2005
- D11: WO 98/13013 (Enamelon) 2 April 1998
- D12: US 4083955 (Procter & Gamble) 11 April 1978
- D13: US 6485708 (Winston) 26 November 2002
- D14: US 5858333 (Enamelon) 12 January 1999
- D15: US 2003/0206874 (Procter & Gamble) 6 November 2003
- D16: WO 99/43295 (Procter & Gamble) 2 September 1999
- D17: US 3956480 (Colgate-Palmolive) 11 May 1976
- D18: US 5603922 (Enamelon) 18 February 1997.

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement:

The present application concerns an oral composition comprising:

- (a) a cationic active ingredient;
- (b) a cationic-compatible inorganic particulate having a surface that is substantially inert

31

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/026512

to the cationic active ingredient; and
(c) a cationic-compatible surfactant system.

The cationic-compatible inorganic particulate component is preferably a dicalcium phosphate particulate. The most preferred cationic active agents are either cetylpyridinium chloride or an ethyl lauroyl arginine ester hydrochloride (ELAH). This is provided in claims 1 to 14.

A second composition is disclosed from claims 15 to 24 which comprises a specific compound of formula (I) in combination with a cationic-compatible inorganic particulate and a cationic-compatible surfactant system.

A third composition concerning the claims 25 to 29 concerns an oral care composition comprising a two-phase system having a cationic active ingredient and a cationic-compatible inorganic particulate in the first phase, and an oral care ingredient incompatible with the cationic antibacterial ingredient having an anionic surfactant, an anionic active ingredient, and a particulate incompatible with the cationic active ingredient as a second phase.

The subject matter of the present claims is not considered to be novel over the above cited prior art. The combination of features as required by claim 1 of the present application has been previously disclosed in D1 (WO 2005/000253) which concerns a dentifrice composition. The list of cationic active materials from paragraph 36 on page 13 cover most of the cationic active ingredients listed in the present application, particularly the N-acyl amino acid alkyl esters of formula (I) in present claim 15. Combination with said ingredient with a particulate component and a surfactant system has likewise been disclosed (see paragraph 40).

D2 (US 2004/0258631) discloses an oral care composition comprising the preferred arginine derivatives of claims 8 and 15 of the present application. Inorganic particulates (silica) have also been described therein (from paragraph 21) as have surfactants (from paragraph 29).

D3 (US 4205061) relates to oral antimicrobial compositions which comprise a dicalcium phosphate compound in combination with cetylpyridinium chloride and a surfactant (see example

82

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/026512

1), thus falling within the claimed scope of the present application.

D4 (GB 2160771) discloses a toothpaste composition comprising a dicalcium phosphate dihydrate in combination with a sarcosinate and a sodium lauryl sulphate surfactant, to which chlorhexidine gluconate is added (example 2) and as such forms a combination falling within the claimed scope of the present application.

D5 (WO 00/25041) discloses a toothpaste formulation in example 5 (page 30), likewise comprising the dicalcium phosphate, surfactant, and chlorhexidine gluconate, thus falling within the claimed scope of the present application.

D6 (EP 0422803) similarly discloses the incorporation of dicalcium phosphate particulates in oral care compositions in combination with some of the cationic active ingredients as listed in the dependent claim 6 of the present application. Incorporation of surfactants has also been suggested in this document.

The toothpastes of document D7 (EP 0568160) comprise silica particulates with a poloxamer surfactant and a cationic active ingredient (see the examples).

Document D8 (EP 0485616) discloses an oral composition comprising cetylpyridinium chloride and a lower alkyl arginine ester intended for use in preventing the formation of dental plaque.

Document D9 (US 2004/0258629) discloses the compounds of formula (I) used in oral compositions as an antiplaque agent.

Document D10 (WO 2005/000261) likewise discloses the compounds of formula (I) in oral care compositions.

Therefore the combination of the features of the oral care composition are known in the art. Each component is additionally individually known in the oral care field for its respective properties: the cationic active ingredient, the cationic-compatible inorganic particulate and the

81

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/026512

cationic compatible surfactant system are components that have all been previously disclosed in the prior art in the oral care field, and would have been known to, and readily available to the skilled worker. Therefore, the applicant is also invited to discuss inventive step, particularly as to whether such combinations of known ingredients provide an exceptional effect.

The claims 25 to 29 of the present application deal with a two-phase composition comprising:

(a) a first phase comprising:

- a cationic active ingredient;
- a cationic compatible inorganic particulate having a surface that is substantially inert to the cationic active ingredient;
- a cationic-compatible surfactant system; and

(b) a second phase comprising:

- at least one oral care ingredient incompatible with the cationic antibacterial ingredient;
- at least one anionic surfactant;
- an anionic active ingredient;
- a particulate incompatible with the cationic active ingredient.

The two phases are separated from each other during storage.

D11 (WO 98/13013) relates to improved products and methods for the remineralisation and prevention of demineralisation of teeth, more particularly, solid dentifrice products containing cationic and anionic salts in a two-part product (page 15, line 26 to page 16, line 23). The particulates and the methods for isolating the two systems have been outlined on pages 42 to 43. Such compositions fall within the scope of claim 25 of the present application.

D12 (US 4083955) likewise concerns a remineralising process for teeth comprising two separate

8

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/026512

anionic and cationic dentifrice compositions which are stored in separate delivery vehicles and released upon use in a sequential manner (column 4, line 63 to column 64, line 11). Surfactants, actives, and particulate materials compatible with the respective phases are disclosed in the examples, particularly example II in column 6.

D13 (US 6485708) on Table 1, column 20, shows a two-part oral care composition comprising the Zeodent abrasives according to the present application. The respective components comprise the active ingredients and respective surfactants for the cationic and anionic parts. Sodium lauryl sulphate is also a preferred surfactant in this composition (see column 21).

D14 (US 5858333) also refers to two-part oral compositions with an anionic and cationic component, particularly example 18 which discloses the incorporation of both cationic and anionic actives along with a cationic compatible surfactant system (which does not specifically have to be a cationic surfactant itself) and sodium lauryl sulphate in the anionic phase; additionally, there are particulate components in each part of the composition.

The documents D15 (US 2003/0306874); D16 (WO 99/43295); D17 (US 3956480); and D18 (US 5603922) are not novelty destroying, however they are also considered to be relevant state of the art documents concerning the composition presently claimed, in that they suggest the incorporation of most of the features present in this application; for example: D15 discloses a composition which is also a two phase dentifrice. This document does not disclose the anionic and cationic parts as in the present application, however, it still applies the same principle of keeping agents separate that would otherwise react and degrade under storage if placed together (example 2). The incorporation of triclosan as an antimicrobial has been suggested in this document (paragraph 77) as has the use of the "Gantrez" methyl vinyl ether and maleic anhydride or acid copolymers (paragraph 136) in oral care compositions. D16 also relates to single or dual phase oral care compositions designed to keep the chlorite ions separate from other ingredients (page 10). At the end of page 11, the combination of abrasive, active and surfactant is described (as is required in the phases of the present application) as well as the incorporation of antimicrobial agents. The dual phase dentifrice of example 2 comprises all the features of the present application, with the exception that the chlorite phase does not comprise

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/026512

an additional abrasive to that of the first phase. D17 suggests the use of the antimicrobial components of the present claim 27: triclosan or the methyl vinyl ether and maleic anhydride "Gantrez" polymers (see D17, claims). Although D17 does not concern a two phase composition, the use of methyl vinyl ether and maleic anhydride polymers and triclosan in oral care compositions is known in the oral care field. Finally D18, which does concern a two part composition, has been cited as an example of the dual chamber packaging method that similar oral care compositions having two phases that need to be separated in storage can use.

Therefore, dual phase compositions falling within the scope of the independent claim 25 are already known in the above cited prior art and as such are not novel according to Article 33(2) PCT. Additionally, the components cited in the dependent claims 26 and 27 are also components that are commonly incorporated into the oral care compositions in the documents cited above and would be well known and available to the skilled worker. The claims 28 and 29 concern a BET surface area parameter, and it has been assumed that the particulate abrasives of the prior art fall within the scope of these requirements. Should they not fall within the said scope, then the applicant is invited to comment on this and establish what effect these BET values provide. As such, the claims are neither currently considered to be inventive according to Article 33(3) PCT.

Re Item VIII

Certain observations on the international application:

Concerning the parameters used to define the features of the inorganic particulate compound as in claims 2, 3, 4, 17, 18, 19, 28 and 29, although these parameters have not been explicitly disclosed in the prior art, they are expected to have been implicitly disclosed in that the same compounds have been referred to for the same use. Therefore these claims are presently not considered to be novel (see the Guidelines PCT/GL/ISPE/I 12.04 (*Inherent or Implicit Disclosure*) page 108).

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, Evangelia S. Arvanitidou, Andre' Morgan, Michael Prencipe, Jeffrey Miller, Thomas J. Boyd (below referred to as ASSIGNORS), residing, respectively, as set forth hereinafter, have made an invention for which application for Letters Patent of the United States was filed in the United States Patent and Trademark Office as Application Serial No. 11/182,398, filed July 15, 2005, naming the ASSIGNOR(S) as inventor(s), and entitled Oral Compositions Having Cationic Active Ingredients; and

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

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

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

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

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

This Assignment is effective as of: _____
(date of filing)

85

Attorney Docket No.: 7540-00
Express Mail No.: EV 360779771 US

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 15 day of
JULY 2005.

Jeffrey H. Miller
Jeffrey Miller

Address: 145 Marsh Avenue
Sayreville, NJ 08872

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 15 day of JULY 2005, before me, a Notary Public in and
for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be
the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Carol M. Stanley
NOTARY PUBLIC

CAROL M. STANLEY
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES NOV. 18, 2005

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this ____ day of
____ 2005.

Thomas J. Boyd

Address: 226 High Street
Metuchen, NJ 08840

State of
County of

On this ____ day of ____ 2005, before me, a Notary Public in and
for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be
the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

NOTARY PUBLIC

84

Attorney Docket No.: 7540-00
Express Mail No.: EV 360779771 US

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this ____ day of _____ 2005.

Jeffrey Miller

Address: 145 Marsh Avenue
Sayreville, NJ 08872

State of
County of

On this ____ day of _____ 2005, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 14th day of July 2005.

Thomas J. Boyd
Thomas J. Boyd

Address: 226 High Street
Metuchen, NJ 08840

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 14 day of JULY 2005, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Carol M. Stanley
NOTARY PUBLIC

CAROL M. STANLEY
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES NOV. 18, 2005

8X

Attorney Docket No.: 7540-00
Express Mail No.: EV 360779771 US

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 14 day of July 2005.
Evangelia S. Arvanitidou
Evangelia S. Arvanitidou

Address: 16 Jackson Avenue
Princeton, NJ 08540

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 14 day of JULY 2005, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Carol M. Stanley
NOTARY PUBLIC

CAROL M. STANLEY
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES NOV. 18, 2005

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this ____ day of _____ 2005.

Michael Prencipe

Address: 39 Spruce Street
West Windsor, NJ 08550

State of _____
County of _____

On this ____ day of _____ 2005, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

NOTARY PUBLIC

88

Attorney Docket No.: 7540-00
Express Mail No.: EV 360779771 US

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 15 day of July 2005.

Evangelia S. Arvanitidou

Address: 16 Jackson Avenue
Princeton, NJ 08540

State of
County of

On this ____ day of _____ 2005, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 15 day of July 2005.

Michael Prencipe

Address: 39 Spruce Street
West Windsor, NJ 08550

State of New Jersey
County of Middlesex

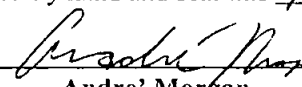
On this 15 day of July 2005, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

NOTARY PUBLIC

CAROL M. STANLEY
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES NOV. 18, 2005

84

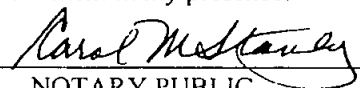
Attorney Docket No.: 7540-00
Express Mail No.: EV 360779771 US

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 14 day of July 2005.

Andre' Morgan

Address: 11 Abbington Lane
Robbinsville, NJ 08691

State of New Jersey
County of Madison

On this 14 day of July 2005, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.


NOTARY PUBLIC

CAROL M. STANLEY
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES NOV. 18, 2005

90

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

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

This public document

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

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

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

Certified

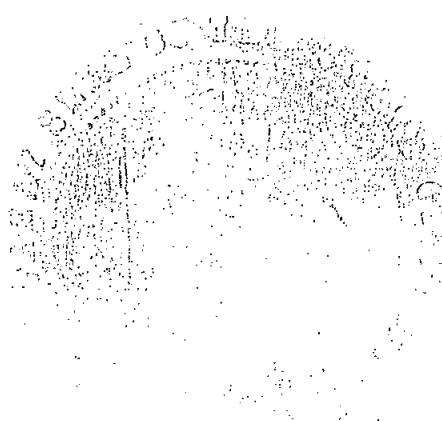
5. At New York, New York 6. the 30th day of October 2001

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

8. No. NYC-9786540B

9. Seal/Stamp

10. Signature



Aqil M. Qureshi

Aqil M. Qureshi
Special Deputy Secretary of State



Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We)

domiciliado(s) en

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

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

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or 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
obtenedor 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 otras acciones o medidas similares.

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 for similar proceedings.

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

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
duties prescribed by law, renounce or waive the
rights granted or in the process of granting; to receive
all documents, and valuables, giving the
respective 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.

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.

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.

Otorgado y firmado en

Granted and signed in New York, N.Y.

hoy de

VICE PRESIDENT &
ASSOCIATE GENERAL COUNSEL
TRADEMARK

this OCT 29 2001 day of 2001

Firma

Signature

Nombre

Name

SCOTT E. THOMPSON

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
representante.

On this OCT 29 2001 day of 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.

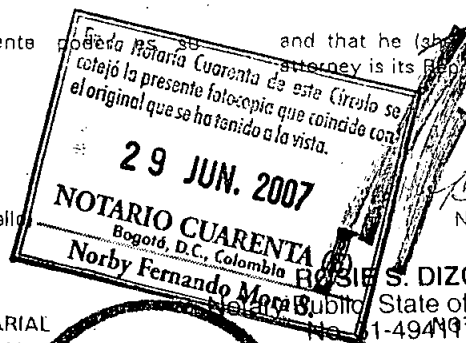
The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Delaware
under date of May 13, 1997

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

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL



Notary Public (Seal)

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) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

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

SCOTT E THOMPSON

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

ROSIE S. DIZON
Notary Public (Seal)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

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

97

CLERK

NEW YORK
COUNTY

252373

Form 1

State of New York
County of New York

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

Rosie S. Dizon

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

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

OCT 30 2001

EE PAID \$3.00

Norman Goodman

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



CV

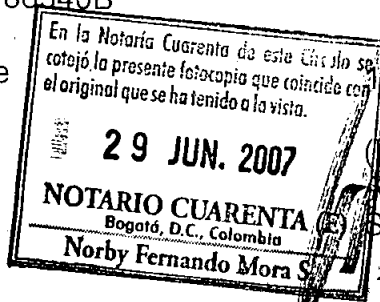
APOSTILLE

(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



(Firma)

(Firma)

Aquil M. Qureshi

Secretario de Estado Encargado Especial

a)

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

Certificado Notarial

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

252373

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

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

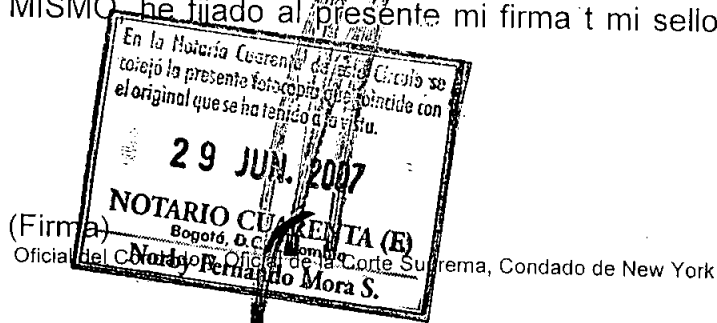
Rosie S. Dizon

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

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

30 de Octubre de 2001

TARIFA PAGADA \$3.00





GAVIRI

ORGANIZACIÓN ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serial

5562241

Datos de la oficina de registro

Clase de oficina:	Registraduría	Notaría	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código	9995
-------------------	---------------	---------	-----------	---------------	------------------	--------	------

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C. NOTARÍA 32

Datos del interito

Apellidos y nombres completos

CASTRO DUQUE RAMIRO

Documento de identificación (Clase y número)

O.C. No. 170322 DE BOGOTÁ

Sexo (en Letras)

MASCULINO

Datos de la defunción

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

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.

Fecha de la defunción

Año 2004 Mes 10 Día 30 Hora 04:10 PM

Número de certificado de defunción

A- 2094375

Juzgado que profiere la sentencia

Presunción de muerte

Fecha de la sentencia

Documento presentado

Autorización judicial

Certificado Médico

X

Nombre y cargo del funcionario

ANDRES DIAZ 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

Firma

Primer testigo

Apellidos y nombres completos

Documentos de identificación (Clase y número)

Firma

Segundo testigo

Apellidos y nombres completos

Documentos de identificación (Clase y número)

Firma

Fecha de inscripción

Año 2004 Mes 11 Día 02

Nombre y firma del funcionario que autoriza

BLANCA LUCIA VALEJO RESTREPO

PADRES: ALFONSO CASTRO

MERCEDES DUQUE

ESPACIO PARA NOTAS

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

OTARIA 32

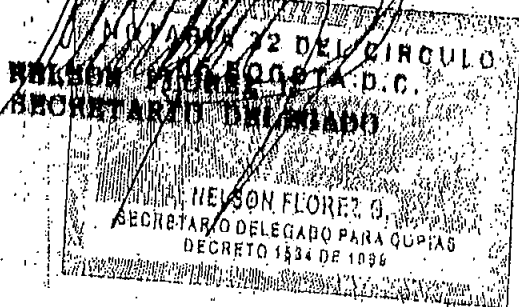
CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TRICENTA 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: 5562247.....
que expido en la ciudad de Bogotá D.C., hoy 17 NOV 2004.....



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-008461- -00000-0000

Fecha: 2008-01-29 16:22:57 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Fojos: 96



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 []

Firma Responsable

Fecha _____

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

98

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.	8 8461
	Solicitud internacional	PCT/US2006/026512
	Fecha inicio fase nacional	15/02/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2345

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.

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 15 FEB. 2008
adpall