

Organización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

08-46089

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO PARTÍCULAS QUE INTERRUMPEN O IMPIDEN LA ADHESIÓN BACTERIANA,
COMPOSICIONES Y MÉTODOS RELACIONADOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 8/25, 8/27, 8/73, 8/81,
8/99; A61Q 11/00

71. SOLICITANTE COLGATE - PALMOLIVE COMPANY

DOMICILIO NEW YORK, NY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

PETITORIO

AS: 107.093



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



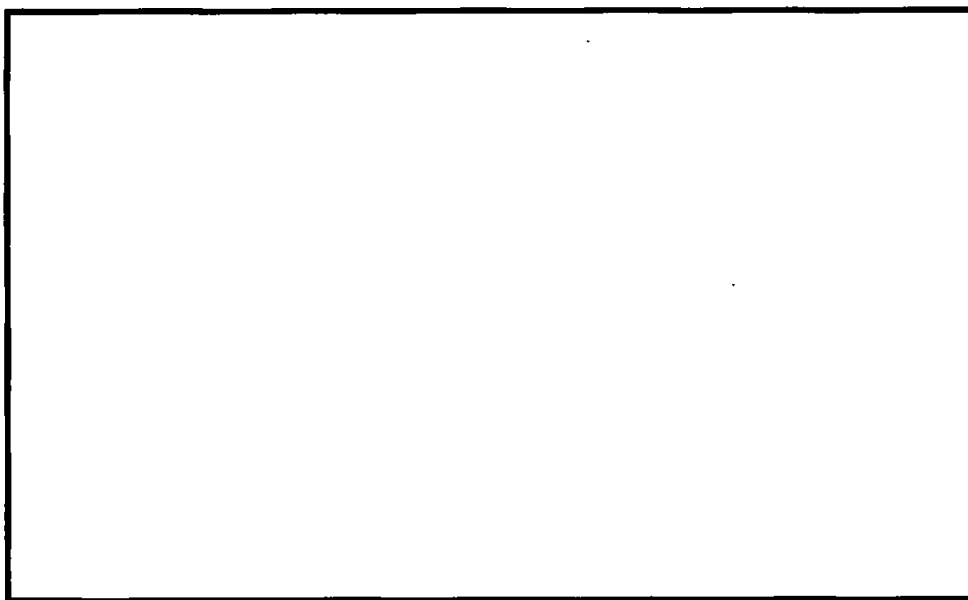
No. 08-046089- -00000-0000

Fecha: 2008-05-07 16:14:11 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Evg. 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1		SOLICITUD DE:	
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2	Nombre: COLGATE – PALMOLIVE COMPANY		IDENTIFICACIÓN
SOLICITANTE (71)	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		C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO		IDENTIFICACIÓN
REPRESENTANTE O APODERADO	Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B – Piso 4, Bogotá, Colombia. Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 80.410.337 TP 57492
4	Nombre: Davide MIKSA, Harsh M. TRIVEDI, Tao XU.		
INVENTOR (ES) (72)	Dirección: 2 BROOKMEAD ROAD, Newark, DE 19711, US; 134 GRANTHAM DRIVE, Somerset, NJ 08873, US; 41 JERNEE DRIVE, East Brunswick, NJ 08816, US (Respectivamente). Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente).		
5 PCT (86)			
Solicitud Internacional No.		PCT/US2006/060785	Fecha 10-11-2006
Publicación Internacional No		WO 2007/059438 A1	Fecha 24-05-2007
6 Título (54): <u>PARTÍCULAS QUE INTERRUMPEN O IMPIDEN LA ADHESIÓN BACTERIANA, COMPOSICIONES Y MÉTODOS RELACIONADOS</u>			
7 Clasificación Internacional (51): <u>A61K 8/25, 8/27, 8/73, 8/81, 8/99; A61Q 11/00</u>			
8 Prioridad		(33) Pais de Origen	(32) Fecha
SI ☒ NO ☐		US	10-11-2005
9 Comprobante de pago No.		08-29.092	Fecha 07-05-2008
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 501.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Tarjeta de Propietarios
Documentos PCT

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

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

AS. 107093

7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

HIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 29,092
FECHA : ABRIL 10 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-046089-00000-0000

Fecha: 2008-05-07 16:14:11 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3164836	09/04/2008	17,025,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/US2006/060785 MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

DOMICILIO NEW YORK, NY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TITULO PARTICULAS QUE INTERRUMPEN O IMPIDEN LA ADHESION BACTERIANA, COMPOSICIONES Y
METODOS ... CLASIFICACION

EXPEDIENTE No. FECHA DE SOLICITUD ROLLO MICROFILM

CERTIFICADO No. FECHA DE CONCESION VICENCIA DESDE HASTA

PRORROGA CAMBIO DE NOMBRE

TRASPASO A

INVENTOR (ES) DAVIDE MIKSA, HARSH M. TRIVEDI, TAO XU.

OTROS

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 May 2007 (24.05.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/059438 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 8/25 (2006.01) A61K 8/81 (2006.01)
A61K 8/27 (2006.01) A61K 8/99 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01) A61Q 11/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/060785

(22) International Filing Date:

10 November 2006 (10.11.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11/271,306 10 November 2005 (10.11.2005) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MIKSA, Davide [HR/US]; 2 BROOKMEAD ROAD, Newark, DE 19711 (US). TRIVEDI, Harsh, M. [US/US]; 134 GRANTHAM DRIVE, Somerset, NJ 08873 (US). XU, Tao [US/US]; 41 JERNEE DRIVE, East Brunswick, NJ 08816 (US).

(74) Agent: BULLOCK, Kristyne, A.; COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, PATENT DEPARTMENT, 909 RIVER ROAD, Piscataway, NJ 08855 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, 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, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

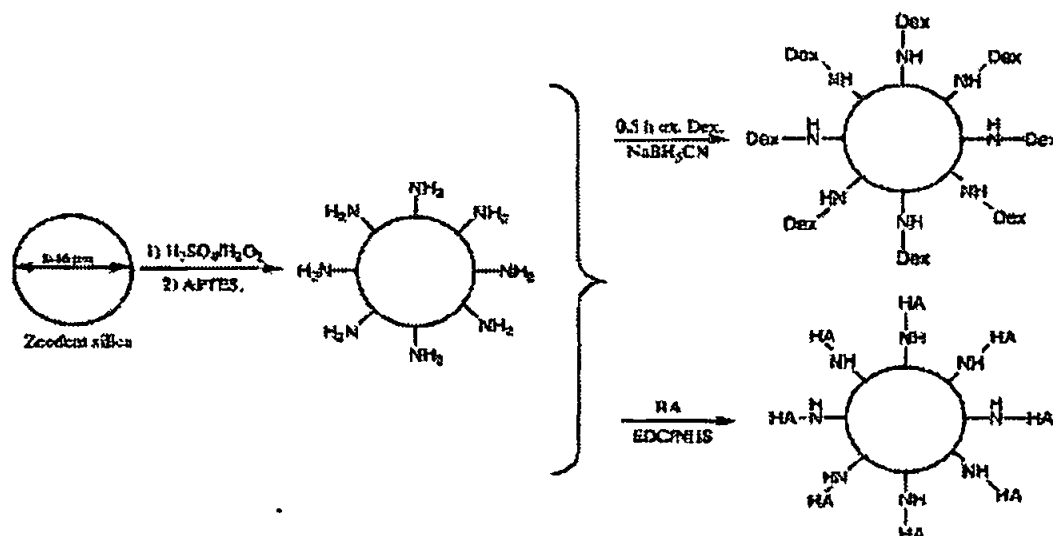
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI,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

Published:

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

[Continued on next page]

(54) Title: PARTICLES THAT INHIBIT OR REDUCE BACTERIAL ADHESION ON AN ORAL SURFACE, RELATED COMPOSITIONS AND METHODS



(57) Abstract: Oral care comprising particles having cores comprising an oxide or its salt attached to bioadhesive polymers for inhibition of pellicle formation, plaque formation, biofilm formation and microbial adhesion or attachment to an oral surface are described. Methods using said compositions to treat oral surfaces.



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.

2

PARTICLES THAT INHIBIT OR REDUCE BACTERIAL ADHESION ON AN ORAL SURFACE,
RELATED COMPOSITIONS AND METHODS

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0001] The process of tooth decay has been the subject of intense scrutiny. Tooth decay is typically caused by a process that begins with formation of plaque, which contains acid-secreting bacteria that etch and erode the tooth surface and otherwise irritate or attack the gingival and soft dental tissue surfaces. Plaque formation begins minutes after tooth brushing or professional tooth cleaning, with bacterial attachment taking place within a few hours thereafter.

[0002] Regular, repeated plaque removal is the main route by which tooth decay is kept in abeyance, although professionally-applied, solid polymeric sealants have been utilized as replaceable protective coatings to prevent direct contact of plaque bacteria and their acids with the tooth surface. Anti-bacterial agents have also been included in dental treatment compositions both to kill oral bacteria and, in some cases, to provide a temporary residual effect against bacterial propagation in the plaque layer formed after toothbrushing with the composition.

[0003] However, it would be desirable to provide an efficient strategy to prevent or inhibit bacterial attachment to tooth and oral soft tissue surfaces, without the need to seal the tooth in a contiguous polymer layer, and without the need to involve intervention of a dental professional.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

[0004] The invention provides particles that disrupt and/or impede the attachment of bacteria to an oral surface and compositions containing the particle. The particle includes (i) a core that has an oxide compound or salt and (ii) a bioadhesive polymer. The bioadhesive polymer is attached to the oxide compound or salt. Also provided are processes for preparing the particle, methods for inhibiting or reducing the formation of plaque on an oral surface using the particle, and other related methods.

7

DETAILED DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0005] Figure 1 illustrates a reaction scheme for oxidation of a polysaccharide to provide carbonyl groups, followed by reacting the resulting polymer to attach it to the surface of a solid particle core, by reaction of the carbonyl groups with amine groups.

[0006] Figure 2 illustrates a reaction scheme for attaching a carboxylic acid-containing polymer to the surface of a solid particle core, by reaction of a carboxyl hydroxy group, using carbodiimide chemistry and N-hydroxysuccinimide, to form a succinimide ester, which is then reacted with amino groups tethered to the particle core surface to form an amino alkanoate (*i.e.* alkanoyloxy-amino) linkage.

[0007] Figure 3 provide a graphic representation of the overall process for preparing a particle according to an embodiment of the present invention by pre-treating the particle core (*e.g.*, silica) with a compound that provides tethered amino groups attached to the surface thereof, followed by reaction chemistry to link a carbonyl or acid group-containing polymer to the tethered amino groups.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0008] The present invention relates to compositions and methods for inhibiting biofilm formation and bacterial adhesion to surfaces, including industrial, household, medical, human and animal somatic surfaces, particularly oral plaque deposition and bacterial adhesion to dental surfaces.

[0009] The compositions described herein prevent and/or disrupt bacterial attachment to teeth, gums and other oral surfaces, without requiring application of a contiguous polymer layer.

[0010] The present invention also provides an approach to deliver benefit for prevention of bacterial adhesion/attachment to biological and other surfaces generally (*e.g.*, tooth surfaces, mucosal surfaces, and/or derma surfaces). The approach takes advantage of the anti-fouling properties of bioadhesive polymers, preferably polysaccharides and related polymers, such as polysaccharides, dextran, and hyaluronate (HA). Particles according to the present invention are provided that comprise such polymers stably attached to solid particle cores, such as particle cores of silicon oxide (SiO₂) or zinc oxide (ZnO). These particles are applied to surfaces, which may be biological surfaces, such as oral surfaces, in order to create a barrier against microbial

(*e.g.*, bacterial) attachment thereto, as well as against attachment to the treated surface by organic molecules (*e.g.*, organic scum components). The present invention provides methods for inhibiting bacterial attachment to such surfaces, *e.g.*, the tooth and oral soft tissue surfaces, thereby inhibiting the onset and/or rate of biofilm formation and deposition and/or reducing the strength of biofilm adhesion, which in the case of oral use can thereby inhibit the onset of dental caries and periodontal diseases such as gingivitis and periodontitis. The particles, *e.g.*, of SiO₂ or ZnO, can be, and preferably are, included in formulations for application to a surface, for example, dentifrice formulations and other oral care consumer products, and may also be included in oral care products for the dental professional.

[0011] Particles according to the present invention include a core. The particle core(s) may be a solid particle core(s) that is at least substantially water insoluble. In one embodiment, the particle cores will be particulate entities comprising one or more of the at least substantially water insoluble, metals, semi-metals, and non-metals; metal, semi-metal, non-metal, and mixed-metal halides, carbides, nitrides, sulfides, oxides (including, *e.g.*, carbonates, phosphates, sulfates), and the like, as well as ceramics, minerals (including biominerals), and alloys thereof. Examples of such substances include: AgBr, AlN, Al₂O₃, BaLiF₃, BaY₂F₈, Bi₂O₃, CdS, CdSe, CdTe, CuCl, FeC, Fe₄N, Fe₂O₃, GaAs, GaP, HgS, HgSe, HgTe, InAs, InP, InSn, KI, LiCaAlF₆, LiNb, NaCl, NiO, SiC, Si₃N₄, SiO₂, SnO₂, TiN, TiO₂, WO₃, YLiF₄, ZnC, ZnS, ZnSe, ZnTe, ZrN, ZnO, Sn, Ag, Au, Cu, Ni, Pt, carbon, silicon, germanium; compounds, salts, and complexes comprising them; and mixtures of any of the foregoing with one another or with a further component.

[0012] In one embodiment, a metal(s) for use in such metal compounds, salts, and mixtures will be chosen from alkali metals, alkaline earth metals, Zn, Sn, Fe, Se, Cu, Mn, Mo, Co, Ni, Cr, V, W, Ti, and Al, preferably from alkali metals, alkaline earth metals, Zn, Sn, Fe, Cu, Mn, Mo, and Ti, more preferably from alkali metals, alkaline earth metals, and Zn. In one preferred embodiment, the metal(s) will comprise any one of alkaline earth metals, Zn, or a combination thereof with one another or with an alkali metal(s) or both.

[0013] In one embodiment, the solid particle cores will comprise an oxide compound or its salt. Preferred oxides include substantially water insoluble: simple oxides, carbon oxides (*e.g.*, metal carbonates), phosphorus oxides (*e.g.*, metal phosphates, metal polyphosphates), sulfur oxides (*e.g.*, metal sulfates), silicates, and combinations thereof. In one embodiment, the particle core will comprise a simple oxide compound. Examples of simple oxide compounds include Al_2O_3 , Fe_2O_3 , MgAl_2O_4 , SiO_2 , SnO_2 , TiO_2 , and ZnO , and combinations thereof, *e.g.*, $x\text{MO}_y\text{-}z\text{Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$ systems (M being a metal cation(s)). In a preferred embodiment, the simple oxide compound may be SiO_2 or ZnO .

[0014] In one embodiment, the particle core will comprise at least one oxide compound or salt that is a carbon oxide, phosphorus oxide, sulfur oxide, or silicate. Preferred examples for each of these respectively include homo- and hetero-metal: 1) carbonates, *e.g.*, CaCO_3 , $\text{CaMg}(\text{CO}_3)_2$; 2a) polyphosphates such as pyrophosphates, *e.g.*, $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$, CaMgP_2O_7 , and 2b) phosphates, *e.g.*, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, hydroxyapatites such as $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, oxyapatites such as $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$, haloapatites, haloahydroxyapatites, and halo-oxyapatites such as $\text{Ca}_{15}(\text{PO}_4)_9(\text{F})\text{O}$; 3) sulfates, *e.g.*, CaSO_4 and sulfate apatites such as $\text{Na}_6\text{Ca}_4(\text{SO}_4)_6(\text{F},\text{Cl})_2$; and 4) silicates, *e.g.*, Al_2SiO_5 , sodium silicates, calcium silicates, and micas. In one embodiment, metal carbonates, phosphates, and sulfates are preferred. Combination oxides belonging to more than one such class may be used, *e.g.*, carbonate apatites such as $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{CO}_3$, silicate sulfate apatites such as $\text{Ca}_{10}(\text{SiO}_4)_3(\text{SO}_4)_3(\text{OH},\text{F},\text{Cl})_2$, carbonate sulfates such as $\text{Ca}_2(\text{SO}_4)(\text{CO}_3)$, phosphate sulfates such as $\text{Ca}_2\text{HPO}_4\text{SO}_4$, and silicate phosphates and sulfate phosphates such as the calcium silicate phosphates or sulfate phosphates, *e.g.*, $\text{Ca}_5(\text{SiO}_4, \text{PO}_4, \text{SO}_4)_3(\text{F}, \text{Cl}, \text{O}, \text{OH})$.

[0015] The solid particle cores may alternatively or in addition comprise polymer(s) that are at least substantially water insoluble, and preferably not significantly water-swallowable, such as polyolefins, polystyrenes, polycarbonates, polyesters (including polyhydroxyalkanoates), and the like. Where a particle core is selected for use in an oral care composition, it will be orally acceptable, *e.g.*, no significant toxicity under the conditions and concentrations used, etc.

[0016] The particle cores are preferably substantially water insoluble. As used herein, this means that the particle cores will retain their dimensions under aqueous conditions at a pH between pH6 and pH8, for at least 3 hours, preferably for at least 4, at

least 5, or at least 6 hours. In some cases, the particles, deposited on the oral surface, may come into contact with bacterial or food acids. Where such acidic conditions are to be present, preferably the material for the particle core will be one that is either resistant to such acid attack, or will be one that erodes or degrades to produce non-toxic products. Examples of particle core materials that can degrade under acidic conditions to produce non-toxic products include the non-toxic metal carbonates, sulfates, and phosphates, preferably where the metal comprises a non-toxic alkaline earth metal, preferably calcium (*i.e.*, Ca(II) cation).

[0017] The use of such acid-degradable materials for particle cores in an oral composition can provide a population of particles layered upon oral surfaces, which particles remain insoluble until bacterial accumulation has occurred to the point that microbial acid production is significant. From that point, such a layer of particles behaves as a sacrificial, acid-neutralizing layer that provides further protection to the tooth against acid attack. Such particles can also provide a benefit by helping neutralize acids from other sources, as well, such as food acids (*e.g.*, saturated and unsaturated carboxylic acids, including acetic, oxalic, citric, malic, and tartaric acids; and phosphoric acid) and gastric acids, which are similarly capable of eroding dental enamel.

[0018] The particle cores may have any morphology. Preferred morphologies include those that are at least substantially: spheroidal, ellipsoidal, or flat. The particle cores may have any size, preferably less than 1 mm. In one embodiment, the average maximum dimension of the particle cores, *i.e.* their average largest diameter or other axial dimension, will preferably be from about 1 nm to about 100 μm , more preferably from about 10 nm to about 100 μm . Thus, in one embodiment, the core sizes will be nanoscopic or microscopic in scale. In one embodiment, the particle cores will have an average size of about 1 to about 100 μm , preferably about 5 to about 50 μm , more preferably about 5 to about 25 μm . In one embodiment, the particle core sizes will be from about 1 nm to about 1 μm ; thus, the particle core can have the dimensions of a colloid. In one embodiment, the particle core can have the dimensions of a single molecule. Thus, the overall particle can have the form of a regular or irregular hyperbranched structure, *e.g.*, a dendrimer or brush architecture. Such molecular-scale

12

cores are distinguished from larger-scale "super-molecular" scale particles used as cores, *e.g.*, those of 1 nm to 1 mm size.

[0019] Super-molecular-scale particle cores may be porous or non-porous; in one embodiment, they will be at least substantially non-porous. Where a porous material is used in or as the particle core, the pores thereof may optionally contain an orally acceptable, *e.g.*: medicament, such as an antibacterial agent (*e.g.*, triclosan), an antioxidant, or a pain relief agent; a nutraceutical, such as a botanical extract (*e.g.*, magnolia extract, tea extract); vitamin; breath freshening agent; or other agent or combination thereof to be released in the oral cavity.

[0020] The attachments may be and means known in the art, and may include any type of bond attachment form and/or one or more intervening or linker molecule(s). The particles will comprise the particle core conjugated to at least one bioadhesive polymer that has been attached to the particle by covalent or non-covalent binding. In the case of covalent binding to the core, this will take place by reaction involving reactive group pairs: one member of the pair being provided by the particle core, or a linker or other reactive group pre-attached thereto, and one member by the polymer, or a linker or other reactive group pre-attached thereto. In one embodiment, the reactive group provided by the polymer will be a primary or secondary carbonyl group(s) or acid group(s).

[0021] Bioadhesive polymers include any natural or synthetic homo- or hetero-polymer that is capable of adhering, whether by physical attraction or chemical reaction, to a desired target surface, *e.g.*, a hard or soft oral surface, throughout the minimum time considered effective for the selected use. Preferred examples of classes of bioadhesive polymers include:

- (1) polysaccharides and related polymers;
- (2) polypeptides (including dipeptides, oligopeptides), such as albumins, caseins, collagens, fibrins, gelatins, globulins (*e.g.*, immunoglobulins), lectins, prolamins (such as avenins, gliadins, glutelins, glutens, glutenins, hordeins, kafirins, oryzins, pennisetins, secualins, zeins), synthetic polyamides, and targeted polypeptides (*e.g.*, polypeptide aptamers);

13

(3) acrylic polymers, such as homo- and hetero-polymers of acrylate and/or acrylamide monomers, including acrylate and (*e.g.*, C₁-C₄) alkylacrylate salts and esters, and (*e.g.*, C₁-C₄) alkylacrylamides, with one another (*e.g.*, polymethylmethacrylates) and/or with alginic acid or other comonomers, cyanoacrylates;

(4) other poly-acid polymers, such as homo- and hetero-polymers of non-acrylic, unsaturated carboxylic acids, *e.g.*, other poly(unsaturated carboxylic, *i.e.* mono-, di-, and poly-carboxylic, acid) polymers, such as poly(crotonic, itaconic, and/or maleic acid) polymers, polyphosphates, poly(organic-phosphate or -phosphonate) polymers, poly(organic-sulfate or -sulfonate) polymers, poly(unsaturated hydroxycarboxylic acid) polymers, and the like;

(5) polyesters, including homo- and hetero-polyhydroxyalkanoates (*e.g.*, polylactic acid polymers, polyglycolides, and the like), functionalized polyesters (*e.g.*, carboxylated polyesters, hydroxypolyesters), and polyorthoesters;

(6) polyanhydrides, such as poly(fumaric-co-sebacic) acid polymers;

(7) polyalkylene polymers, such as synthetic polyalkylenes, polyalkylene glycols (*e.g.*, polyethylene glycols), polyalkylene oxides, polyalkylene terephthalates, and the like;

(8) polysiloxanes;

(9) polyurethanes; and

(10) polyvinyl polymers, such as poly(vinyl alcohols), polyvinyl esters, polyvinyl ethers, polyvinyl halides, polyvinylphenols, and polyvinylpyrrolidones.

[0022] Such bioadhesive polymers may be provided in the form of linear or branched polymers, or may be provided in the form of larger structures comprising such polymers, *e.g.*, colloids or latexes. In some cases, a monomer of such a bioadhesive polymer may itself provide bioadhesion. Thus, in some embodiments, the bioadhesive can be a bioadhesive monomer, such as an amino acid or a monosaccharide.

[0023] Bioadhesive polymers can be readily obtained from commercial sources including, *e.g.*, Fluka (Ronkonkoma, NY, USA), Polysciences (Warrenton, PA, USA), and Sigma-Aldrich (Milwaukee, WI, USA; and St. Louis, MO, USA); or can be synthesized from monomers obtained from these suppliers using well-known techniques.

14

[0024] In one embodiment, the bioadhesive polymer will be a biocompatible polymer. In one embodiment, the polymer will be a polysaccharide or related polymer. Examples of useful polysaccharides and related polymers include: poly(saccharides); poly(mono- and di-deoxy saccharides); poly(sugar acids), *e.g.*, poly(glyc-uronic, -onic, -aric, and -ulosonic acids); poly(sugar alcohols); and poly(amino sugars).

[0025] Such polysaccharides and related polymers may be based on any aldose or ketose monomers, such as: aldo- or keto-triose, tetroses, pentoses, hexoses, heptoses; their deoxy, acid, alcohol, and amine cognates; their substituted derivatives; and the like. Thus, polysaccharide and related polymers useful herein may comprise substituted or unsubstituted monomer unit(s), or both. Where substituted monomer unit(s) are present in the polysaccharide or related polymer, the substitutions will preferably be selected from C₁-C₄: alkyl ether (*e.g.* methyl, ethyl, or propyl ether), hydroxyalkyl ether, and carboxyalkyl ether substitutions; alkylamine and alkanoylamine (*e.g.*, N-acetyl), or sulfamidic, sulfonamidic, and sulfamic (*e.g.*, N-sulfo), substitutions; alkanoyl ester, *e.g.*, pyruvic, acetic, and formic ester, or sulfoxy or phosphoxy acid ester, substitutions (on polymer hydroxyl groups); and alkanol, diol, and polyol ester substitutions (on polymer acid groups).

[0026] In one embodiment, the monomeric units of the polysaccharide or related polymer will preferably be selected from the substituted and unsubstituted hexose, hexulose, hexonic acid, hexuronic acid, hexaric acid, hexulosonic acid, pentose, pentulose, pentonic acid, penturonic acid, pentonic acid, and pentulosonic acid residues. In one embodiment, the polymer will be a glucose, glucose acid, and/or glucose alcohol polymer or copolymer.

[0027] Representative examples of preferred polysaccharides and related polymers include: celluloses; chitosans; starches; glycogens; gums, *e.g.*, plant, microbial, and algal gums, such as agaroses, guar, dextrans, and carrageenans, and synthetic polysaccharide-based gums; and glycosaminoglycans, *e.g.*, dermatans, chondroitins, heparans, hyaluronates, and keratins, including dermatan sulfate, chondroitin sulfate, heparan sulfate, heparin, and keratan sulfate; substituted saccharide polymers, *e.g.*, alkyl celluloses, hydroxyalkyl celluloses, carboxyalkyl celluloses, cellulose esters (including, *e.g.*, nitrocelluloses), and the like; microbial exopolymers; and structures comprising such

15

polymers, *e.g.*, marine colloids and synthetic hydrocolloids of polysaccharides. In one preferred embodiment, the polysaccharide or related polymer will be a poly or copoly(saccharide), a gum, or a glycosaminoglycan; preferred gums include dextran; preferred glycosaminoglycans include hyaluronic acid.

[0028] In one embodiment, the bioadhesive polymer will be a polycarboxylate polymer, for example, any one of the: poly(acrylate and/or methacrylate) polymers; other poly(acid) polymers; and carboxylated derivatives of any polymer class, such as a carboxylated polysaccharide or related polymer, carboxylated polypeptide (*e.g.*, a poly(acidic-side-chain)peptide), or a carboxylated polyester. Examples of carboxylated polysaccharides and related polymers include alginates, carboxymethylated polysaccharides (*e.g.*, carboxymethyl starch, carboxymethyl cellulose), hyaluronates, oxidized polysaccharides (*e.g.*, oxidized starch, oxidized guar gum), pectates, polyaspartate, polyglutamates, xanthans, and the like.

[0029] Polymers to be attached to the core can be chemically modified to increase bioadhesion. For example, the polymers can be modified by altering the number of negatively charged (*e.g.*, carboxylate) groups and/or positively charged (*e.g.*, amino) groups, present on the polymer surface. Such modifications can be made in order to enhance the ability of the polymer to adhere to charged surface domains of dental tissues. For example, bare regions of dental enamel may present a number of positively charged surface domains, while salivary glycoprotein-coated zones on enamel often present negatively charged domains. Polymers respectively having negative or positive charges, *i.e.* under the conditions of use, may be selected, prepared, or modified, so as to obtain an advantageous degree of polymer adhesion to such surface charges. Chemical modifications to the polymers may be made by employing any of the useful linkage chemistries known in the art, such as those described in U.S. Patent Application Publication No. 2005/064027 A1 to Jacob *et al.*, the contents of which are incorporated herein by reference.

[0030] In one embodiment, the bioadhesive polymer will be a hydrophilic bioadhesive polymer. In one embodiment, the hydrophilic bioadhesive polymer will be any that provide an adhesive effect when deposited on or attached to a surface in an aqueous environment; preferably it will be a hydrophilic polymer that is capable of

16

forming hydrogels (including, *e.g.*, true gels, microgels, quasi-gels, pseudo-gels, and the like) or hydrocolloids.

[0031] Useful bioadhesive polymers for attachment to a particle core will be those that are capable of physically or chemically adhering to the particle core such that, under conditions of use, the polymer will not separate from the core for about 3 hours or more, and preferably until, *e.g.*, the core degrades or the polymer is chemically or biologically hydrolyzed by components of the environment.

[0032] In one embodiment, the bioadhesive polymer will be covalently linked to the core. In one embodiment, the bioadhesive polymer will be covalently linked to a moiety that is a linker, which is itself covalently or non-covalently linked to the core. Such a linker may be first attached to the core and then contacted with the bioadhesive polymer, or may first be attached to the bioadhesive polymer, and then contacted with the core. All three components may be concurrently attached together. Alternatively, a first linker may be attached to the core, and a second linker may separately be attached to the polymer, the first and second linkers jointly providing a reactive group pair that can be covalently linked, or jointly providing non-covalently-interacting surfaces that form a stable non-covalent attachment; followed by contacting the derivatized cores and derivatized polymers. Alternatively, the particle core may be covalently attached to a linker that is capable of forming stable non-covalent attachment to the bioadhesive polymer.

[0033] In embodiments in which the bioadhesive polymer is covalently attached to either a linker or directly to the core surface, the polymer will have at least one reactive group that is useful for reacting to provide a covalent linkage, *e.g.*, any one of: a carbonyl group, such as an aldehyde group; an amine group, such as a primary amine group, an acid group or derivative, such as an amide or ester, *e.g.*, a carboxylic acid, amide, or ester; a hydroxide group; and the like. In one embodiment, a preferred bioadhesive polymer will be one that contains, or that has been derivatized to contain, an aldehyde or carboxylic acid group(s).

[0034] As is the case for any biopolymers lacking a desired reactive group, where a bioadhesive polymer is selected that does not have any carbonyl or acid groups, or any aldehyde or carboxylic acid groups in particular (if desired), or does not have a

17

number or carbonyl or acid groups sufficient for the practitioner's desire, then the polymer will be pre-treated to provide such group(s) before reaction to link the polymer to the particle core or to the linker. Likewise, where other linking chemistries are chosen, the reactive groups may be already present in the polymer and particle core, or may be added thereto by pretreatment.

[0035] Thus, other linkage chemistries may alternatively be employed, wherein the polymer and the particle core or linker together provide a reactive group pair, one of the two providing a nucleophilic group, and the other provide an electrophilic group. The nucleophile and the electrophile groups may be already present on the particle core or linker, or the polymer, or the particle core or linker and/or the polymer may be pretreated to contain them, using any of the many chemistries known useful in the art therefor. Representative examples of such chemistries include those employing nucleophile and the electrophile group pairs such as those listed in Table 1.

Table 1. Exemplary Reactive Group Pairs For Attachment Chemistries		
Nucleophile	Electrophile	Attachment
Amine	Alkyl carbodiimide-activated ester	Amide
	Bromoacetamide	Amine
	Carboxyl	Amide
	Chloroacetamide	Amine
	Cyclic carboxylic anhydride	Amide
	9-Fluorenylmethoxycarbonyl	Amide
	N-Hydroxysuccinimide ester	Amide
	Isocyanate	Urea
	Isothiocyanate	Thiourea
	Phosphate	Phosphoramide
	Phosphonate	Phosphonamide
	Sulfonate	Sulfonamide
Alcohol (or Thiol)	Alkyl carbodiimide-activated ester	Ester (or Thioester)
	Bromoacetamide	Ether (or Thioether)
	Carboxyl	Ester (or Thioester)
	Chloroacetamide	Ether (or Thioether)
	Cyclic carboxylic anhydride	Ester (or Thioester)
	Ester	Ester (or Thioester)
	9-Fluorenylmethoxycarbonyl	Ester (or Thioester)
	N-Hydroxysuccinimide ester	Ester (or Thioester)
	Maleimido	Ester (or Thioester)
	Semicarbazido	Ester (or Thioester)
	Thiosemicarbazido	Ester (or Thioester)

18

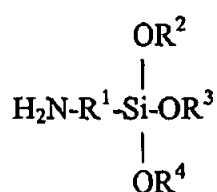
	Alkyl tosylate, mesylate, brosylate, nosylate, nonaflate, triflate, or tresylate salts	Ether (or Thioether)
--	--	----------------------

[0036] In one preferred embodiment, the reactive group pair will comprise an amine group provided by the particle core and a polymer aldehyde group with which it forms a Schiff base that is then reduced (*e.g.*, using a cyanoborohydrate salt) to form a secondary amine linkage. In one preferred embodiment, the reactive group pair will comprise an amine group provided by the particle core and a polymer acid group that has been derivatized in a process using carbodiimide chemistry to form a succinimide ester.

[0037] The set of bioadhesive polymer molecules conjugated to the particle core(s) may comprise more than one type of polymer, and/or more than one type of attachment to the particle core. For example, a particle core may comprise tethers of different lengths to which the polymer(s) are to be attached, or different electrophilic or nucleophilic groups may be provided on the particle core surface or on the distal end of the linker, so that a variety of different reaction chemistries are used to attach the polymer(s) thereto.

[0038] In an embodiment in which the particle core provides an amino group for the linking reaction, this will preferably be a tethered primary or secondary amino group, preferably a tethered primary amino group that has been added to the surface of the particle core by pre-treatment with an amino group-containing agent. Preferred amino group-containing agents for this purpose include, *e.g.*, amino silicone compounds.

[0039] In one preferred embodiment, an amino silicone compound will be an (ω -aminoalipharyl)-tri(aliphatoxy)siloxane of the formula



wherein R^1 is a $\text{C}_1\text{-C}_8$ homo- or hetero-hydrocarbon group, and R^2 , R^3 , and R^4 are independently selected from $\text{C}_1\text{-C}_8$ homo- or hetero-hydrocarbon groups, hydrocarbon in either case referring to cyclic, alicyclic, branched, and linear hydrocarbons. As used

herein, the term C₁ homo- or hetero-hydrocarbon group refers to organic groups containing one carbon atom, examples of which include -CH₃-, -CH₂-, -CH₂SiH₂-.

[0040] In one embodiment thereof, R¹ will be selected from the C₁-C₈ aliphatic (including cycloaliphatic) groups. In one embodiment, R², R³, and R⁴ will be independently selected from the C₁-C₈ aliphatic groups.

[0041] In one embodiment thereof, R¹ will be selected from the C₁-C₅ alkyl groups. In one embodiment, R², R³, and R⁴ will be independently selected from the C₁-C₅ alkyl groups. In one embodiment, the selected R¹ group will be larger than any of the selected groups for R², R³, and R⁴. In one embodiment, R² and R⁴ will be identical groups. In one embodiment, R², R³, and R⁴ will be identical groups. In one embodiment, R¹ will be a C₁, C₂, C₃, or C₄ group; preferably a n-propa-1,3-diyl group. In one embodiment, R², R³, and R⁴ will independently be ethyl or methyl; preferably R², R³, and R⁴ will all be ethyl or will all be methyl.

[0042] Preferred examples of useful (omega-aminoalkyl)-trialkoxysiloxanes include: 3-aminopropyltriethoxysilane, H₂N(CH₂)₃Si(OCH₂CH₃)₃; 3-aminopropyltrimethoxysilane, H₂N(CH₂)₃Si(OCH₃)₃; 2-aminoethyltrimethoxysilane, H₂N(CH₂)₂Si(OCH₃)₃; and 2-aminoethyltriethoxysilane, H₂N(CH₂)₂Si(OCH₂CH₃)₃.

[0043] Reaction conditions useful for particle pretreatments and for linkage reactions are well known in the art. Any such conditions may be used, such as those described in the examples below.

[0044] The particles hereof may be provided for use in the form of a composition comprising them. A composition according to the present invention may comprise a mixture of different particles that vary from one another in the identity of the core material, porosity, size, morphology, polymer identity, or polymer-to-particle attachment.

[0045] A composition hereof may be a dentifrice (*e.g.*, paste, gel, powder, or liquid dentifrice), prophylaxis paste, dental paint, lozenge, chewing gum, or other abrasive, detergent, or cleansing composition capable, either alone or in combination with the action of an applicator, of removing deposits, such as plaque, from teeth and/or from oral soft tissues. Similar solid, semi-solid, and liquid formats may be useful for other topical and for systemic uses, *e.g.*, as well as tablets, capsules, ointments, creams, pre-

gels, lavages, surgical site washes, parenteral solutions and suspension, and suppositories. Compositions may also be formulated as industrial or consumer product paints, sprays, cleansers, dips, rinses, and the like.

[0046] Alternatively, a topical or oral composition may be designed as a post-cleansing treatment composition, such as a liquid-gel, slurry, or suspension mouthwash or mouth rinse. In oral, topical, and systemic somatic uses, the composition will respectively comprise orally, topically, or systemically acceptable substances. Such substances include a solid, semi-solid, or liquid carrier, and may optionally include one or more: other active ingredients, *e.g.*, antibacterial agents (*e.g.*, a water-insoluble non-cationic antibacterial agent, such as triclosan), antioxidants, pharmaceuticals, vitamins, fluoride sources, nutraceuticals, and the like; excipients and inert ingredients, *e.g.*, humectants, gelling agents, thickeners, solvents, diluents, binders, fillers, plasticizers, anti-caking agents, disintegrants, gums, emollients, oleochemicals, colorants, flavorants, odorants, pH adjusting agents (acids, bases), buffers, surfactants, emulsifiers, suspending agents, enzymes, coatings (*e.g.*, enteric, acrylic, or carbohydrate or cellulosic coatings), chelants, preservatives, and the like. Representative examples of such well-known additives are described, *e.g.*, in copending U.S. Patent Application Serial Nos. 60/639,080 to Worrell et al. for Dentifrice Comprising Green Tea Extract (filed Dec. 23, 2004); 60/639,331 to Xu et al. for Oral Care Compositions Containing Flavonoids and Flavans (filed Dec. 22, 2004); and 60/639,169 to Boyd *et al.* for Oral Compositions Containing Oolong Tea Extract (filed Dec. 23, 2004); as well as in L.V. Allen Jr., *The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding* (2d ed., 2003); J.G. Hardman et al., *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (10th ed., 2001); and R.C. Rowe et al., *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (4th ed., 2003); all of which are hereby incorporated by reference in their entirety.

[0047] A composition according to the present invention comprises a carrier. Carriers are commonly water, aqueous humectant, and/or aqueous alcohol mixtures of a consistency appropriate for the selected mode of administration of the composition, *e.g.*, as a paste, gel, tablet, lozenge, syrup, rinse, and so forth. Carriers for oral compositions according to the present invention include all known in the art.

21

[0048] 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 confectionaries.

[0049] In various embodiments, the orally acceptable dentifrice carrier used to prepare an oral composition comprises a water-phase. As recognized by one of skill in the art, the oral compositions of the present invention optionally include other materials, such as for example, viscosity modifiers, diluents, surface active agents, such as surfactants, emulsifiers, and foam modulators, pH modifying agents, abrasives, humectants, emollients, and moisturizers, mouth feel agents, sweetening agents, flavor agents, colorants, preservatives and combinations thereof. It is understood that while general attributes of each of the above categories of materials may differ, there may be some common attributes and any given material may serve multiple purposes within two or more of such categories of materials. Preferably, such carrier materials are selected for compatibility with the particles, as well as with other ingredients of the composition.

[0050] In the case of mouth washes, sprays, or rinses, orally acceptable carriers typically comprise an aqueous phase comprising water or a water and alcohol mixture. Further, in various embodiments, the oral carrier comprises a humectant and/or a surfactant. Generally, the weight ratio of water to alcohol is in the range of from about 1:1 to about 20:1, preferably about 3:1 to 10:1 and more preferably about 4:1 to about 6:1. The total amount of water-alcohol mixture in this type of preparation is typically in the range of from about 70 to about 99.9% of the preparation. In various embodiments, the alcohol is typically ethanol or isopropanol. The pH of such liquid and other preparations of the invention is generally in the range of from about 4.5 to about 10, which can be achieved and/or maintained with a pH control agent (acid or base) and/or a buffer such as sodium citrate, benzoate, carbonate, or bicarbonate, disodium hydrogen phosphate, or sodium dihydrogen phosphate.

[0051] In the case of, e.g., lozenges, tablets, and beads, an orally acceptable carrier can be a non-cariogenic, solid water-soluble polyhydric alcohol (polyol) such as mannitol, xylitol, sorbitol, malitol, hydrogenated starch hydrozylate, hydrogenated

glucose, hydrogenated disaccharides or hydrogenated polysaccharides, in an amount of about 85 to about 95% of the total composition. Emulsifiers such as glycerin, and tableting lubricants, in minor amounts of about 0.1 to 5%, may be incorporated into the tablet, bead or lozenge formulation to facilitate the preparation of the tablet beads and lozenges. In the case of dentifrices including toothpowders, toothpastes (dental creams), and gels, an orally acceptable carrier may comprise water and humectant typically in an amount ranging from about 10% to about 80% of the oral composition.

[0052] In one embodiment, a composition, as formulated for application in the selected end-use, according to the present invention will comprise an amount of particles that is about 50% or less by weight of the composition, or about or less than 40%, 30%, 20%, or 10% of the composition. In one embodiment, the composition will comprise from about 1% to about 10% by weight of the composition, more preferably about 5%. Compositions hereof may also be provided as concentrated pre-mixes, or the pure particles may be supplied in frozen, dry, or lyophilized form, with instructions for the manner of using these to prepare a final formulation for use. In such compositions, the composition can comprise more than 50%, and up to 100% of the weight thereof.

[0053] Particles according to the present invention are useful for efficiently delivering bioadhesive polymers to the oral surfaces, where they adhere to block attachment or adhesion by bacteria. Preferably, an orally acceptable composition comprising the particles is applied to the oral cavity by contacting oral surface(s) with the composition. In an embodiment, particles introduced into the oral cavity, either during or after cleansing of oral surfaces, can remain resident upon cleansed oral surfaces to inhibit or reduce bacterial attachment, plaque formation, and the like. Compositions hereof may also be used to prevent or reduce bacterial adhesion to skin, hair, medical implants, stents, IV lines, implements, and the like.

[0054] Compositions hereof may also be used to prevent or reduce biofilm formation or microbial adhesion in contexts other than oral, topical, systemic, or even somatic applications. For example, biofilm formation, microbial adhesion, and biofouling may be reduced in marine and freshwater applications, or in aqueous handling (storage or transport) or treatment systems, by applying such a composition to surfaces of that are in, or are to be placed into, contact with an aqueous environment. Such

23

compositions can also be used as biofilm release enhancers, such as for use on re-usable components of such marine, freshwater, and aqueous handling or treatments systems, *e.g.*, mesh screens, filter plates, filtering cartridges, and the like.

[0055] Such compositions may be applied to industrial or to household system components to inhibit biofilm formation and/or to provide a biofilm release agent to facilitate removal of, *e.g.*, mildew, algae, fungi, bacteria, and organic scum during cleaning. For example, the compositions may be advantageously applied to, *e.g.*, boats, ships, rafts, flotation platforms, pontoon bridges, docks, food processing surfaces, grout, sinks, faucets, water fountains and fonts, birdbaths, swimming pools and accessories (*e.g.*, stairs, slides), air humidifiers, drain holes and pipes, storage tanks, water pump and stirring vanes, drain plugs and strainers, condensation drip pans, toilet bowls, toilet reservoirs, bathtub mats and other bathtub accessories (shelf units, footpads, shower curtains), bathtub and pool covers, sliding door tracks, bathtub and shower enclosures, aquarium surfaces, animal watering bottles and bowls, and the like.

[0056] Thus, in one method according to the present invention, a composition comprising the inventive particles will be applied to a surface upon which deposition of the particles is desired. The non-deposited ingredients of the composition may then remain in contact with the surface, but are more often rinsed away or bioabsorbed. In one preferred embodiment, the composition will be a cleansing composition (*e.g.*, an abrasive and/or detergent composition) formulated for cleaning of the surface, *e.g.*, a wash. In one embodiment, the composition will be any capable of depositing the particles on a new or already-cleaned surface, *e.g.*, a rinse.

[0057] In a method according to the present invention, inventive particles are prepared by process comprising providing a core, a bioadhesive polymer, and optionally a linker, and attaching the bioadhesive polymer to the core.

EXAMPLES

Example 1 – Pretreatment of Particles to Add Tethered Amine Groups

[0058] SiO₂ (ZEODENT® silica, 8-16 µm average diameter particles, available from J.M Huber Corp., Edison, NJ, USA) are etched clean with a strongly oxidizing solution of H₂SO₄/H₂O₂ (75%/25% v/v). Next, the SiO₂ is modified by deposition of 3-aminopropyltriethoxysilane (APTES). Although solution deposition is

24

preferred, vapor deposition may be substituted therefor. The vapor deposition route utilizes strict anhydrous conditions, as may be afforded, *e.g.*, by a dry glove box, in order to avoid unwanted hydrolysis reactions. Solution deposition under acidic conditions provides a more widely applicable procedure. In this approach SiO_2 is dispersed in distilled H_2O and the pH of the resulting solution is adjusted to an approximate pH value of 6.5 with HNO_3 . The suspension is then stirred for 1 hour, after which time 1 mL of APTES is added, and the suspension stirred again. After 24 hours of stirring, the excess APTES is removed by filtration and washing with ethanol and acetone. Cross-linking of the deposited APTES molecules is desirable. In order to promote the cross-linking (*i.e.* condensation) of individual APTES molecules on the SiO_2 surface, the modified silica is dried at 800°C , preferably for about 8 hours. ZnO particles may be similarly pre-treated to provide pendant amine groups.

Example 2 – Preparation of Particles Conjugated to Polysaccharide Gum

[0059] The microbial gum, dextran, is covalently attached to amino-modified particle cores prepared according to Example 1, *i.e.* APTES-modified SiO_2 particles (hereinafter SiO_2 +APTES). The polysaccharide is first pre-treated to provide carbonyl groups thereon. As shown in Fig. 1, the dextran is treated with sodium periodate (NaIO_4) to oxidize the saccharide ring(s), forming aldehyde carbonyl groups and releasing formic acid. The product of the oxidation reaction is the dialdehyde corresponding to (2). The surface bound APTES is able to reductively aminate (2) to form a Schiff base (structure not shown), which is reduced by sodium cyanoborohydrate (NaBH_3CN) to form a stable secondary amine linkage. Since the extent of dextran oxidation controls the amount of (2) produced, it also controls the grafting density (*i.e.* number of bonds) between dextran and the SiO_2 +APTES. In order to optimize the dextran grafting density, a variety of dextran oxidation times are employed, *e.g.*: 0.5, 1, 2, 4, and 24 hours. Other experimental parameters that are considered are the size (*i.e.* molecular weight) and polydispersity (*i.e.* broadness of molecular weight distribution) of dextran. These two structural properties will also affect the extent of interaction between individual SiO_2 particles. The result is dextran-linked SiO_2 particles.

Example 3 – Preparation of Particles Conjugated to Glycosaminoglycan

[0060] Hyaluronate (HA) is covalently grafted to hereinafter SiO₂+APTES particles, prepared as in Example 1. Since HA has a carboxylate functionality, no modification is necessary prior to grafting. Covalent attachment of hyaluronate to SiO₂+APTES is achieved by N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide(EDC) / N-hydroxysuccinimide (NHS) coupling chemistry (see Figure 2). The grafting density of hyaluronate on SiO₂+APTES is controlled by varying the EDC/NHS ratio.

[0061] Note that, for HA, periodate chemistry, such as described in Example 2, can alternatively be used to form aldehyde carbonyl groups to produce an HA derivative that can be covalently attached to a particle core by reaction involving such carbonyl groups. Similarly, polymers having primary amine groups, hydroxyl groups, or acid (or ester or amide) groups can be covalently attached to a raw or derivatized particle core by reaction involving any one or more of those chemical groups present in the polymer with a corresponding reactive pair group present on the particle core.

[0062] The overall modification process is shown schematically in Figure 3, which illustrates the preparation of SiO₂+APTES particles conjugated to a dextran derivative, as described in Example 2, or with HA residues as described in Example 3.

[0063] Preferred concentrations of the particles in an orally acceptable composition can be determined by routine analysis of a series of test compositions containing, *e.g.* different concentrations of particles of any given size(s) or size range(s), to which the polymer(s) have been conjugated, *e.g.*, under a series of conditions, such as the extent of pre-treatment of the polymer or the particle core or the time provided for the conjugation reaction. The rate or degree of inhibition of bacterial attachment to a mouth, or to an oral cavity model (such as an "artificial mouth"), treated with the compositions can be assessed by quantitative or semi-quantitative analysis, such as by a colorimetric technique to assess bacterial accumulation or pellicle formation on hydroxyapatite disks.

CLAIMS

We claim:

1. A particle comprising
a core comprising an oxide compound or its salt and
a bioadhesive polymer,
wherein the bioadhesive polymer is attached to the oxide compound or its salt.
2. The particle according to claim 1, wherein the bioadhesive polymer is selected from a polysaccharide or related polymer, a polypeptide, a polyanhydride polymer, or a polycarboxylate polymer.
3. The particle according to claim 1, wherein the bioadhesive polymer is selected from a polysaccharide or related polymer and a polycarboxylate polymer.
4. The particle according to claim 1, wherein the bioadhesive polymer is selected from a substituted or unsubstituted poly(saccharide) polymer, poly(deoxysaccharide) polymer, poly(sugar acid) polymer, poly(sugar alcohol) polymer, an acrylic or other poly-acid polymer, and a carboxyalkylpolysaccharide.
5. The particle according to claim 1, wherein the bioadhesive polymer is selected from a cellulose, a chitosan, a starch, a glycogen, a substituted saccharide polymer, and a microbial exudate.
6. The particle according to claim 1, wherein the bioadhesive polymer is selected from a polysaccharide gum and a glycosaminoglycan.
7. The particle according to claim 1, wherein the bioadhesive polymer is selected from a dextran and a hyaluronate.

8. The particle according to claim 1, wherein the oxide compound or salt of the core is selected from a metal oxide, a non-metal oxide, a semi-metal oxide and a salt thereof.
9. The particle according to claim 8, wherein the oxide or salt is selected from a metal carbon oxide, a metal phosphorus oxide, a metal sulfur oxide, and a metal silicate.
10. The particle according to claim 9, wherein the oxide compound is a simple oxide compound.
11. The particle according to claim 10, wherein the simple oxide compound is selected from SiO_2 and ZnO .
12. The particle according to claim 9, wherein the oxide compound is selected from an alkaline earth metal carbonate, an alkaline earth metal phosphate, and an alkaline earth metal sulfate.
13. The particle according to claim 1, wherein the bioadhesive polymer is attached to the oxide compound or salt by a linker.
14. The particle according to claim 13, wherein the linker is selected from a bond and linker molecule.
15. A composition comprising particles according to claim 1 and a carrier.
16. A process for preparing a particle comprising attaching a bioadhesive polymer to an oxide core, thereby obtaining a particle.

28

17. The process according to claim 16, wherein the bioadhesive polymer is attached to the core by at least one omega-aminoalkyl-tri(alkoxy) silane molecule.

18. The process according to claim 16, wherein the omega-aminoalkyl-tri(alkoxy) silane molecule is selected from 3-aminopropyltriethoxysilane, 3-aminopropyltrimethoxysilane, 2-aminoethyltrimethoxysilane, and 2-aminoethyltriethoxysilane.

19. A method for inhibiting or reducing the formation of plaque on an oral surface comprising contacting the oral surface with a particle according to claim 1.

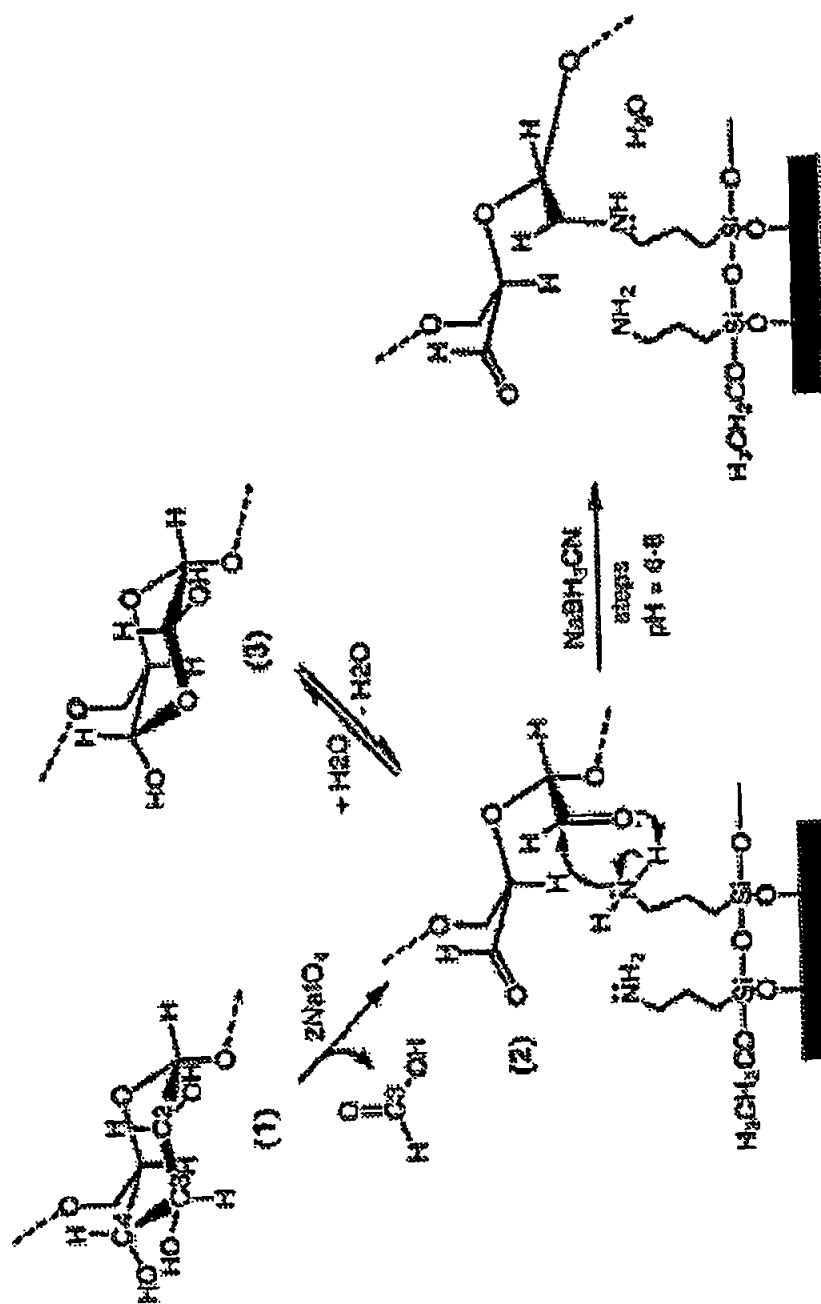
20. A method for inhibiting or reducing the attachment of bacteria on an oral surface comprising contacting the oral surface with a particle according to claim 1.

21. A method for maintaining or promoting the systemic health in a mammal comprising applying the particles according to claim 1 to an oral surface.

22. A method for inhibiting or reducing deposition of biofilm or attachment of microbes to an oral surface comprising contacting the surface with a particle according to claim 1.

1/3

Figure 1



2/3

Figure 2

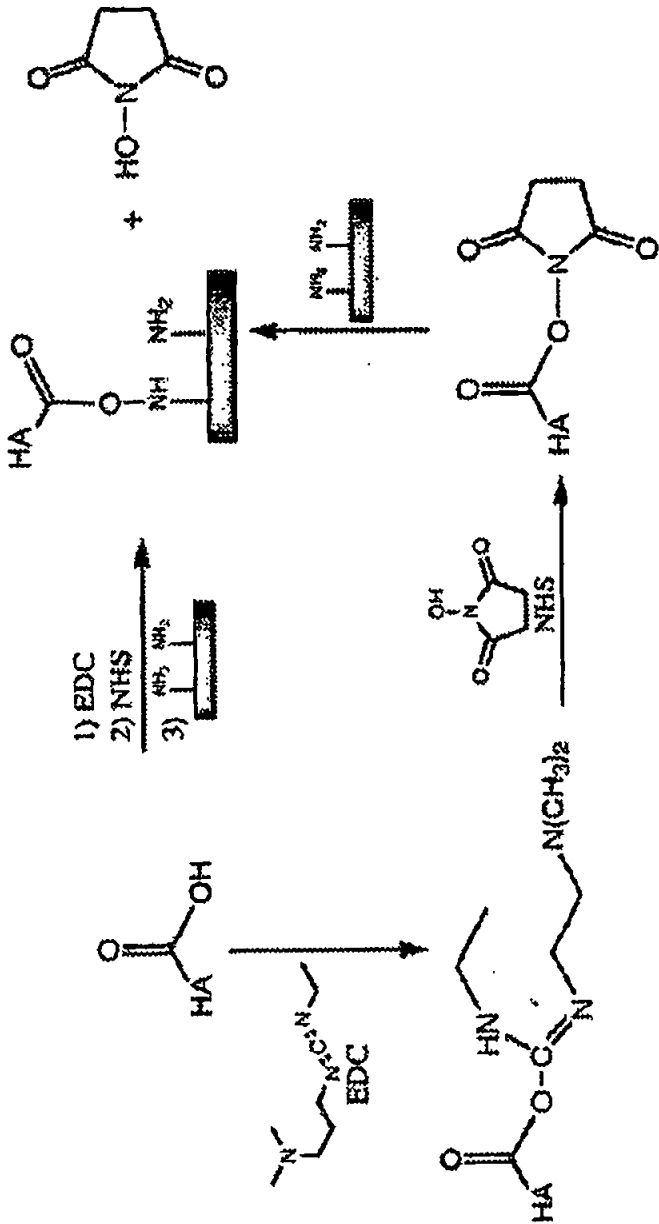
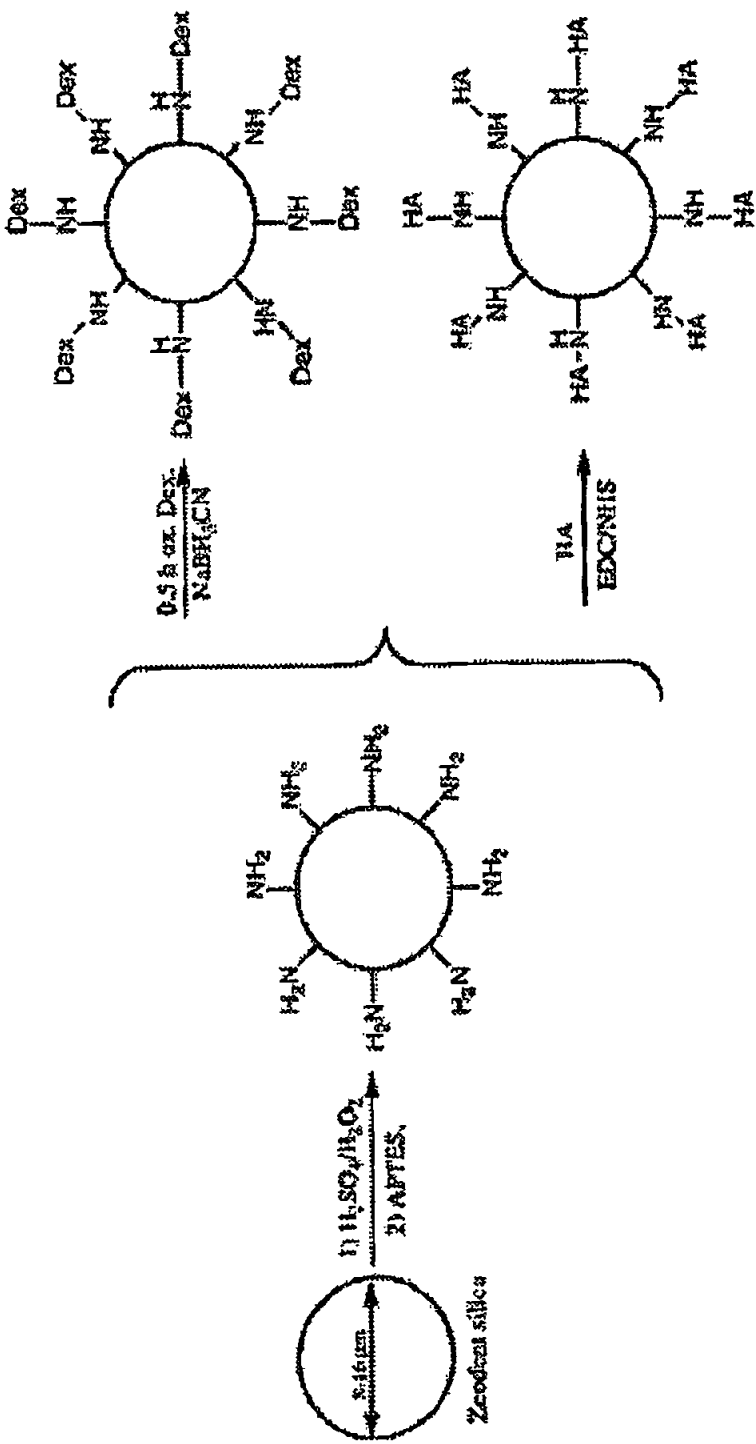


Figure 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/060785

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K8/25 A61K8/27 A61K8/73 A61K8/81 A61K8/99
A61Q11/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61Q

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 737 470 A (QUEST INT [NL]) 16 October 1996 (1996-10-16) page 3, lines 5-33; claims	1-22
X	US 5 547 682 A (CHAGNON MARK S [US] ET AL) 20 August 1996 (1996-08-20) column 4, line 59 - column 5, line 43; claims	1-16
X	EP 0 625 353 A1 (ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO [IT]) 23 November 1994 (1994-11-23) page 3, lines 19-49; claims 1-5	1-16
X	US 2002/028455 A1 (LAIBINIS PAUL E [US] ET AL) 7 March 2002 (2002-03-07) paragraphs [0072] - [0075], [0085], [0086], [0089], [0090]	17,18
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 April 2007

Date of mailing of the international search report

16/04/2007

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) 340-3018

Authorized officer

Mitchell, Gemma

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/060785

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2005/064027 A1 (JACOB JULES S [US] ET AL) 24 March 2005 (2005-03-24) cited in the application the whole document	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/060785

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0737470	A	16-10-1996	NONE	
US 5547682	A	20-08-1996	NONE	
EP 0625353	A1	23-11-1994	DE 69419365 D1 DE 69419365 T2 ES 2136139 T3 IT 1265074 B1 US 5510114 A	12-08-1999 30-03-2000 16-11-1999 30-10-1996 23-04-1996
US 2002028455	A1	07-03-2002	NONE	
US 2005064027	A1	24-03-2005	NONE	

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

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
24 de Mayo de 2007 (24.05.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/059438 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 8/25 (2006.01) A61K 8/81 (2006.01)
A61K 8/27 (2006.01) A61K 8/99 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01) A61Q 11/00 (2006.01)
- (21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/US2006/060785
- (22) Fecha de Presentación Internacional:
10 de Noviembre de 2006 (10.11.2006)
- (25) Lenguaje de entrega: Inglés
- (26) Lenguaje de Publicación: Inglés
- (30) Datos de la Prioridad:
11/271,306 10 de Noviembre 2005 (10.11.2005) EU
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados menos los Estados Unidos): COLGATE-PALMOLIVE COMPANY [EU/EU]; 300 Park Avenue, New York, New York 10022 (EU).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (solo para los Estados Unidos): MIKSA, Davide [HR/EU]; 2 BROOKMEAD ROAD, Newark, DE 19711 (EU). TRIVEDI, Harsh, M. [EU/EU]; 134 GRANTHAM DRIVE, Somerset, NJ 08873 (EU). XU, Tao [EU/EU]; 41 JERNEE DRIVE, East Brunswick, NJ 08816 (EU).
- (74) Agente: BULLOCK, Kristyne, A.; COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, PATENT DEPARTMENT, 909 RIVER ROAD, Piscataway, NJ 08855 (EU).

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, 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, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

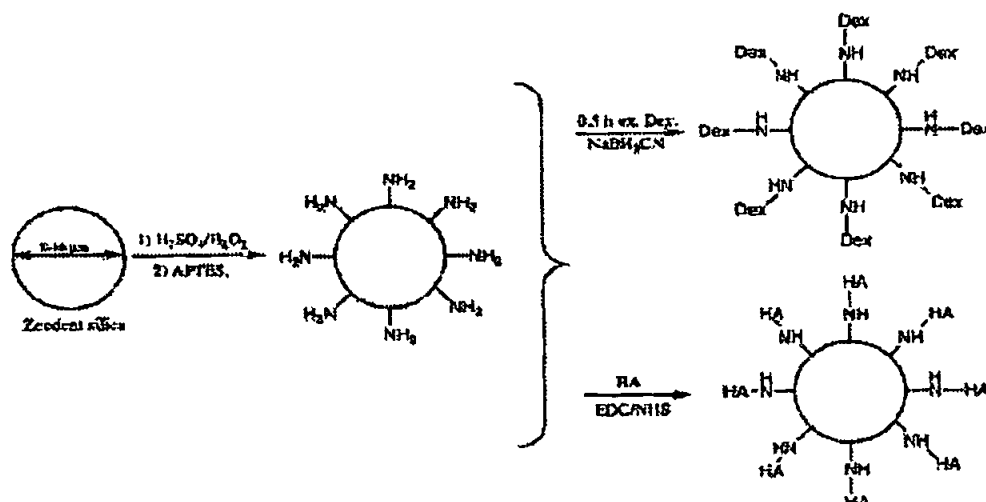
(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE,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

Publicado:

- con el informe de búsqueda internacional
- antes del vencimiento de la fecha límite para modificar las reivindicaciones y a ser publicada nuevamente en el evento de recibir las modificaciones.

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

(54) Título: PARTÍCULAS QUE INTERRUPTEN O IMPIDEN LA ADHESIÓN BACTERIANA, COMPOSICIONES Y MÉTODOS RELACIONADOS



(57) Resumen: Se describen partículas para el cuidado oral que tienen núcleos que comprenden un óxido o su sal unidos a polímeros bioadhesivos para inhibir la formación de película, la formación de placa, la formación de biopelícula, las incrustaciones biológicas y la adhesión microbiana o unión a una superficie oral. Métodos que utilizan dichas composiciones para tratar superficies orales.

21342

PARTÍCULAS QUE INTERRUMPEN O IMPIDEN LA ADHESIÓN BACTERIANA, COMPOSICIONES Y MÉTODOS RELACIONADOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El proceso de formación de caries ha sido materia de análisis profundos. La caries es causada típicamente por un proceso que comienza con la formación de placa, que contiene bacterias que segregan ácido que corroen y erosionan la superficie del diente e irritan o atacan las superficies gingivales y de tejido dental blando. La formación de placa comienza minutos después del cepillado o de una limpieza profesional, teniendo lugar la adhesión bacteriana dentro de las pocas horas.

La eliminación en forma regular y repetida de la placa es el principal modo de mantener alejada la caries dental. Aplicados por un profesional, los selladores poliméricos sólidos fueron utilizados como recubrimientos protectores reemplazables para impedir el contacto directo de las bacterias de la placa y sus ácidos con la superficie dental. También se incluyeron agentes antibacterianos en composiciones para el tratamiento dental tanto para matar bacterias orales como, en algunos casos, para proporcionar un efecto residual temporario contra la propagación de bacterias en la capa de placa formada después del cepillado con la composición.

No obstante, es conveniente proporcionar una estrategia eficaz para prevenir o inhibir la adhesión bacteriana a las superficies dentales y de tejido blando oral, sin la necesidad de sellar el diente dentro de una capa polimérica contigua, y sin la necesidad de que intervenga un profesional.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

La invención proporciona partículas que interrumpen y/o impiden la adhesión de bacterias a una superficie oral y composiciones que contienen la partícula. La partícula incluye (i) un núcleo que tiene un compuesto de óxido o sal y (ii) un polímero bioadhesivo. El polímero bioadhesivo se adhiere al compuesto de óxido o sal. También se proporcionan procesos para preparar la partícula, métodos para inhibir o reducir la formación de placa en una superficie oral utilizando la partícula y otros métodos relacionados.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 ilustra un esquema de reacción para la oxidación de un polisacárido a fin de proporcionar grupos carbonilo, seguido de la reacción del polímero resultante para unirlos a la superficie de un núcleo de partícula sólido, por medio de la reacción de los grupos carbonilo con grupos amino.

La Figura 2 ilustra un esquema de reacción para unir un polímero que contiene un ácido

carboxílico a la superficie de un núcleo de partícula sólido, por medio de la reacción de un grupo carboxilo hidroxilo, utilizando química de carbodiimida y N-hidroxisuccinimida para formar un succinimida éster, que luego se reacciona con grupos amino enlazados a la superficie del núcleo de la partícula para formar un enlace de amino alcanoato (es decir, alcanoiilo-oxi-amino).

La Figura 3 proporciona una representación gráfica del proceso general para preparar una partícula de acuerdo con una realización de la presente invención pre-tratando el núcleo de la partícula (por ejemplo, sílice) con un compuesto que proporciona grupos amino enlazados unidos a la superficie de la misma, seguido de química de reacción para enlazar un polímero que contiene un grupo ácido o carbonilo a los grupos amino enlazados.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con composiciones y métodos para inhibir la formación de biopelícula y la adhesión bacteriana a superficies, incluyendo superficies industriales, del hogar, médicas, somáticas humanas y animales, en especial el depósito de placa oral y la adhesión bacteriana a superficies dentales.

Las composiciones descritas en la presente impiden y/o interrumpen la adhesión bacteriana a dientes, encías y otras superficies orales, sin requerir la aplicación de una capa polimérica contigua.

La presente invención también proporciona un enfoque para brindar un beneficio para la prevención de la adhesión bacteriana a superficies biológicas y otras en forma general (por ejemplo, superficies dentales, superficies mucosas y/o superficies dérmicas). El enfoque aprovecha las propiedades antiincrustantes de los polímeros bioadhesivos, preferentemente polisacáridos y polímeros relacionados, tales como polisacáridos, dextrano y hialuronato (HA). Se proporcionan partículas de acuerdo con la presente invención que comprenden dichos polímeros unidos establemente a núcleos de partículas sólidos, tales como núcleos de partículas de óxido de silicio (SiO_2) y óxido de zinc (ZnO). Estas partículas se aplican a superficies, que pueden ser biológicas, tales como superficies orales, a fin de crear una barrera contra la adhesión de microbios (por ejemplo, de bacterias) en ellas, como también contra la adhesión de moléculas orgánicas a la superficie tratada (por ejemplo, componentes de desechos orgánicos). La presente invención proporciona métodos para inhibir la adhesión bacteriana a superficies tales como la superficie dental y las superficies de tejido blando oral, inhibiendo así el inicio y/o la velocidad de formación y depósito de biopelícula y/o reduciendo la fuerza de la adhesión de biopelícula, lo cual en el caso del uso oral puede inhibir el inicio de caries dentales y enfermedades periodontales tales como la gingivitis y la periodontitis. Las partículas, por ejemplo de SiO_2 o ZnO pueden estar, y preferentemente están, incluidas en formulaciones para aplicar a la superficie, por ejemplo, formulaciones dentífricas y otros productos de consumo para el cuidado oral, y también pueden

estar incluidas en productos para el cuidado oral utilizados por profesionales dentales.

Las partículas de acuerdo con la presente invención incluyen un núcleo. El núcleo(s) de la partícula puede ser un núcleo(s) de partícula sólido que al menos es sustancialmente insoluble en agua. En una realización, los núcleos de las partículas son entidades particuladas que comprenden uno o más de los metales, semi-metales y no metales al menos sustancialmente insolubles en agua; haluros, carburos, nitruros, sulfuros, óxidos (incluyendo, por ejemplo, carbonatos, fosfatos, sulfatos) metálicos, semi-metálicos, no metálicos y de metales mezclados y similares, como también cerámicos, minerales (incluyendo biominerales) y aleaciones de los mismos. Los ejemplos de dichas sustancias incluyen: AgBr, AlN, Al_2O_3 , BaLiF₃, BaY₂F₈, Bi₂O₃, CdS, CdSe, CdTe, CuCl, FeC, Fe₄N, Fe₂O, GaAs, GaP, HgS, HgSe, HgTe, InAs, InP, InSn, KI, LiCaAlF₆, LiNb, NaCl, NiO, SiC, Si₃N₄, SiO₂, SnO₂, TiN, TiO₂, WO₃, YLiF₄, ZnC, ZnS, ZnSe, ZnTe, ZrN, ZnO, Sn, Ag, Au, Cu, Ni, Pt, carbono, silicio, germanio; compuestos, sales y complejos que los comprendan; y mezclas de cualquiera de los anteriores entre sí o con otro componente.

En una realización, un metal(es) para utilizar en dichos compuestos metálicos, sales y mezclas se elige de metales alcalinos, metales alcalino térreos, Zn, Sn, Fe, Se, Cu, Mn, Mo, Co, Ni, Cr, V, W, Ti y Al, preferentemente de los metales alcalinos, metales alcalino térreos, Zn, Sn, Fe, Cu, Mn, Mo y Ti, y más preferentemente de metales alcalinos, metales alcalino térreos y Zn. En una realización preferida, el metal(es) comprende cualquiera de los metales alcalino térreos, Zn o combinaciones de los mismos entre sí o con un metal(es) alcalino o ambos.

En una realización, los núcleos de partícula sólidos comprenden un compuesto de óxido o su sal. Los óxidos preferidos incluyen los siguientes sustancialmente insolubles en agua: óxidos simples, óxidos de carbono (por ejemplo, carbonatos metálicos), óxidos de fósforo (por ejemplo, fosfatos metálicos, polifosfatos metálicos), óxidos de sulfuro (por ejemplo, sulfatos metálicos), silicatos y combinaciones de los mismos. En una realización, el núcleo de partícula comprende un compuesto de óxido simple. Los ejemplos de compuestos de óxido simple incluyen Al_2O_3 , Fe₂O₃, MgAl₂O₄, SiO₂, SnO₂, TiO₂ y ZnO, y combinaciones de los mismos, por ejemplo, sistemas $xMO_y-zAl_2O_3-SiO_2$ (siendo M un catión(es) de metal). En una realización preferida, el compuesto de óxido simple puede ser SiO₂ o ZnO.

En una realización, el núcleo de la partícula comprende al menos un compuesto de óxido o sal que es un óxido de carbono, óxido de fósforo, óxido de azufre o silicato. Los ejemplos preferidos para cada uno de estos respectivamente incluyen compuestos homo y heterometálicos: 1) carbonatos, por ejemplo, CaCO₃, CaMg(CO₃)₂; 2a) polifosfatos tales como pirofosfatos, por ejemplo, Ca₂P₂O₇, CaMgP₂O₇, y 2b) fosfatos, por ejemplo, Ca₃(PO₄)₂, hidroxiapatitos tales como Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂, oxiapatitos tales como Ca₁₀(PO₄)₆O, haloapatitos, haloahidroxiapatitos y halo-oxiapatitos tales como Ca₁₅(PO₄)₉(F)O; 3) sulfatos, por ejemplo, CaSO₄ y sulfato apatitos tales

como $\text{Na}_6\text{Ca}_4(\text{SO}_4)_8(\text{F},\text{Cl})_2$; y 4) silicatos, por ejemplo, Al_2SiO_5 , silicatos de sodio, silicatos de calcio y micas. En una realización, se prefieren carbonatos, fosfatos y sulfatos metálicos. Puede utilizarse una combinación de óxidos que pertenezcan a más de una de dichas clases, por ejemplo, carbonato apatitos tales como $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{CO}_3$, silicato sulfato apatitos tales como $\text{Ca}_{10}(\text{SiO}_4)_3(\text{SO}_4)_3(\text{OH},\text{F},\text{Cl})_2$, carbonato sulfatos tales como $\text{Ca}_2(\text{SO}_4)(\text{CO}_3)$, fosfato sulfatos tales como $\text{Ca}_2\text{HPO}_4\text{SO}_4$, y silicato fosfatos y sulfato fosfatos tales como sulfato fosfatos o silicatos fosfatos de calcio, por ejemplo, $\text{Ca}_5(\text{SiO}_4,\text{PO}_4,\text{SO}_4)_3(\text{F},\text{Cl},\text{O},\text{OH})$.

Los núcleos de partícula sólidos pueden comprender de manera alternativa o en forma adicional polímero(s) que son al menos sustancialmente insolubles en agua, y de manera preferente que no sean significativamente hidroexpandibles, tales como poliolefinas, poliestirenos, policarbonatos, poliésteres (incluyendo polihidroxicarbonatos) y similares. Cuando se seleccione un núcleo de partícula para el uso en una composición para el cuidado oral, será oralmente aceptable, por ejemplo, sin toxicidad significativa en las condiciones y concentraciones utilizadas, etc.

Los núcleos de partícula son de manera preferente sustancialmente insolubles en agua. En la presente, esto significa que los núcleos de partícula mantendrán sus dimensiones en condiciones acuosas a un pH entre pH6 y pH8, durante al menos 3 horas, preferentemente durante al menos 4, al menos 5 o al menos 6 horas. En algunos casos, las partículas, depositadas en las superficies orales, pueden entrar en contacto con ácidos de alimentos o bacterianos. Cuando dichas condiciones ácidas están presentes, preferentemente el material para el núcleo de partícula será uno que sea resistente a dicho ataque ácido o uno que se desgaste o degrade para producir productos no tóxicos. Los ejemplos de materiales para núcleo de partícula que pueden degradarse en condiciones ácidas para producir productos no tóxicos incluyen los carbonatos, sulfatos y fosfatos metálicos no tóxicos, preferentemente donde el metal comprende un metal alcalino-térreo no tóxico, preferentemente calcio (es decir, catión $\text{Ca}(\text{II})$).

El uso de dichos materiales degradables por ácido para los núcleos de partícula en una composición oral pueden proporcionar una población de partículas dispuestas en capas sobre superficies orales, partículas que permanecen insolubles hasta que haya una acumulación bacteriana tal que la producción de ácido microbiano sea significativa. A partir de ese momento, dicha capa de partículas se comporta como una capa neutralizadora del ácido que se sacrifica para proporcionar mayor protección al diente contra el ataque ácido. Dichas partículas también pueden proporcionar un beneficio al ayudar a neutralizar los ácidos de otras fuentes, tales como ácidos de alimentos (por ejemplo, ácidos carboxílicos saturados e insaturados, incluyendo ácido acético, oxálico, cítrico, málico y tartárico; y ácido fosfórico) y ácidos gástricos, que también son capaces de erosionar el esmalte dental.

Los núcleos de partícula pueden tener cualquier morfología. Las morfologías preferidas incluyen las que son al menos sustancialmente: esferoidales, elipsoidales o planas. Los núcleos de partícula pueden tener cualquier tamaño, preferentemente menor que 1 mm. En una realización, la dimensión máxima promedio de los núcleos de partícula, es decir, su diámetro mayor promedio u otra dimensión axial, está preferentemente entre alrededor de 1 nm y alrededor de 100 μm , más preferentemente entre alrededor de 10 nm y alrededor de 100 μm . Por lo tanto, en una realización, los núcleos de partícula tienen un tamaño promedio de alrededor de 1 a alrededor de 100 μm , preferentemente alrededor de 5 a 50 μm , más preferentemente alrededor de 5 a alrededor de 25 μm . En una realización, los tamaños de los núcleos de partícula son de alrededor de 1 nm a alrededor de 1 μm ; por lo tanto, el núcleo de partícula puede tener las dimensiones de un coloide. En una realización, el núcleo de partícula puede tener las dimensiones de una sola molécula. Así, la partícula general puede tener la forma de una estructura hiperramificada regular o irregular, por ejemplo, una arquitectura de arbusto o dendrímero. Dichos núcleos de escala molecular se distinguen de partículas de escala "super molecular" de mayor escala utilizadas como núcleos, por ejemplo las que tienen un tamaño de 1 nm a 1 mm.

Los núcleos de partícula de escala super molecular pueden ser porosos o no porosos; en una realización, son sustancialmente no porosos. Cuando se utiliza un material poroso en o como el núcleo de partícula, los poros pueden contener de manera opcional, por ejemplo: un medicamento, tal como un agente antibacteriano (por ejemplo, triclosán), un antioxidante, o un agente calmante; un nutraceutico, tal como un extracto vegetal (por ejemplo, extracto de magnolia, extracto de té); vitamina, agente refrescante del aliento; u otro agente o combinaciones de los mismos oralmente aceptables que se liberan en la cavidad oral.

Las uniones pueden realizarse de maneras conocidas en la técnica, y pueden incluir cualquier tipo de forma de unión por ligadura y/o una o más moléculas enlazantes o intervinientes. Las partículas comprenden el núcleo de partícula conjugado con al menos un polímero bioadhesivo que se unió a la partícula por enlace covalente o no covalente. En el caso de enlace covalente con el núcleo, esto tendrá lugar por medio de una reacción que involucra pares de grupos reactivos: estando provisto un miembro del par por el núcleo de partícula, o un enlazante u otro grupo reactivo pre-unido a él, y un miembro por el polímero, o un enlazante u otro grupo reactivo pre-unido a él. En una realización, el grupo reactivo provisto por el polímero es un grupo(s) carbonilo primario o secundario o grupo(s) ácido.

Los polímeros bioadhesivos incluyen cualquier homo- o hétéro-polímero natural o sintético capaz de adherirse, ya sea por atracción física o reacción química, a la superficie blanco deseada, por ejemplo, una superficie oral dura o blanda, a lo largo del tiempo mínimo considerado eficaz para el uso seleccionado. Los ejemplos preferidos de clases de polímeros bioadhesivos incluyen:

- (1) polisacáridos y polímeros relacionados;
- (2) polipéptidos (incluyendo dipéptidos, olipéptidos), tales como albúminas, caseínas, colágenos, fibrinas, gelatinas, globulinas (por ejemplo, inmunoglobulinas), lectinas, prolaminas (tales como aveninas, gliadinas, glutelinas, glutens, gluteninas, hordeinas, kafirinas, orizinas, pennisetinas, secalinas, zeinas), poliamidas sintéticas y polipéptidos blanco (por ejemplo, aptámeros de polipéptido);
- (3) polímeros acrílicos, tales como homo- y hetero-polímeros de acrilato y/o monómeros de acrilamida, incluyendo ésteres y sales de acrilato y (por ejemplo, C₁-C₄) alquilacrilato, y (por ejemplo, C₁-C₄) alquilacrilamidas, unos con otros (por ejemplo, polimetilmetacrilatos) y/o con ácido alginico u otros comonómeros, cianoacrilatos;
- (4) otros polímeros poli-ácidos, tales como homo- y hetero-polímeros de ácidos carboxílicos insaturados no acrílicos, por ejemplo, otros polímeros de poli(ácido carboxílico insaturado, es decir, mono-, di- y poli-carboxílico), tales como poli(ácido crotónico, itacónico y/o malico), polímeros, polifosfatos, polímeros poli(fosfato o fosfonato orgánico), polímeros poli(sulfato o sulfonato orgánico), polímeros poli(ácido hidroxicarboxílico insaturado), y similares;
- (5) poliésteres, incluyendo homo- y hetero-poli(hidroxicarboxilatos) (por ejemplo, polímeros de ácido poliláctico, poliglicoles y similares), poliésteres funcionalizados (por ejemplo, poliésteres carboxilados, hidroxipoliésteres) y poliortoésteres;
- (6) polianhídridos, tales como polímeros de ácido poli(fumárico-co-sebácico);
- (7) polímeros polialquilenos, tales como polialquilenos sintéticos, polialquilen glicoles (por ejemplo, polietilen glicoles), poli(óxidos de alquilenos), poli(tereftalatos de alquilenos) y similares;
- (8) polisiloxanos;
- (9) poliuretanos; y
- (10) polivinil polímeros, tales como poli(vinil alcoholes), polivinil ésteres, polivinil éteres, polivinil haluros, polivinilfenoles, y polivinilpirrolidonas.

Dichos polímeros bioadhesivos pueden proporcionarse en forma de polímeros lineales o ramificados, o pueden proporcionarse en forma de estructuras más grandes que comprenden dichos polímeros, por ejemplo, coloides o látexes. En algunos casos, un monómero de un polímero bioadhesivo puede proporcionar bioadhesión. Así, en algunas realizaciones, el polímero bioadhesivo puede ser un monómero bioadhesivo, tal como un amino ácido o un monosacárido.

Los polímeros bioadhesivos pueden obtenerse fácilmente de fuentes comerciales incluyendo, por ejemplo, Fluka (Ronkonkoma, NY, EE.UU.), Polysciences (Warrenton, PA, EE.UU.) y Sigma-Aldrich (Milwaukee, WI, EE.UU., y St. Louis, MO, EE.UU.); o pueden sintetizarse a partir de monómeros obtenidos de estos proveedores utilizando técnicas conocidas.

En una realización, el polímero bioadhesivo es un polímero biocompatible. En una

realización, el polímero es un polisacárido o un polímero relacionado. Los ejemplos de polisacáridos y polímeros relacionados útiles incluyen: poli(sacáridos), poli(mono- y di-deoxi sacáridos); poli(ácidos de azúcar), por ejemplo, poli(ácidos glic-urónico, -ónico, -árico y -ulosónico); poli(alcoholes de azúcar); y poli(amino azúcares).

Dichos polisacáridos y polímeros relacionados pueden basarse en cualquier monómero de aldosa o cetosa, tales como: aldo- o ceto-triosa, tetrasas, pentosas, hexosas, heptosas; sus cognados amina, deoxi, ácido y alcohol; sus derivados sustituidos y similares. Así, los polisacáridos y polímeros relacionados útiles en la presente pueden comprender unidad(es) de monómero sustituido o no sustituido, o ambos. Cuando haya unidad(es) de monómero sustituido presentes en el polisacárido o polímero relacionado, las sustituciones se seleccionarán preferentemente de C₁-C₄: sustituciones de alquil éter (por ejemplo, metil, etil, o propil éter), hidroxialquil éter y carboxialquil éter; alquilamina y alcanoilamina (por ejemplo, N-acetilo), o sustituciones sulfamídicas, sulfonamídicas y sulfámicas (por ejemplo, N-sulfo); alcanoil éster, por ejemplo, sustituciones de éster pirúvico, acético y fórmico, o éster de sulfoxi o fosfoxi ácido (en grupos hidroxilo del polímero); y sustituciones de alcohol, diol y polio éster (en grupos ácido del polímero).

En una realización, las unidades monoméricas del polisacárido o del polímero relacionado se seleccionan preferentemente de hexosa sustituida o no sustituida, hexulosa, ácido hexónico, ácido hexurónico, ácido hexárico, ácido hexulosónico, pentosa, pentulosa, ácido pentónico, ácido penturónico, ácido pentónico y residuos de ácido pentulosónico. En una realización, el polímero es un polímero o copolímero de glucosa, ácido de glucosa, y/o alcohol de glucosa.

Los ejemplos representativos de los polisacáridos y polímeros relacionados preferidos incluyen: celulosas; quitosanos; almidones; glicógenos; gomas, por ejemplo, gomas vegetales, microbianas y de algas, tales como agarosas, guares, dextranos y carragenanos, y gomas a base de polisacáridos sintéticos; y glicosaminoglicanos, por ejemplo, dermatanos, crondroitinas, heparanos, hialuronatos, y queratinas, incluyendo sulfato de dermatán, sulfato de crondroitina, sulfato de heparano, heparina, y sulfato de queratán; polímeros de sacáridos sustituidos, por ejemplo, alquil celulosas, hidroxialquil celulosas, carboxialquil celulosas, ésteres de celulosa (incluyendo, nitrocelulosas) y similares; exopolímeros microbianos; y estructuras que comprenden dichos polímeros, por ejemplo, coloides marinos y hidrocoloides sintéticos de polisacáridos. En una realización preferida, el polisacárido o polímero relacionado es un poli o copoli(sacárido), una goma o un glicosaminoglicano; las gomas preferidas incluyen dextrano; los glicosaminoglicanos preferidos incluyen ácido hialurónico.

En una realización, el polímero bioadhesivo es un polímero policarboxilato, por ejemplo, cualquiera de: polímeros poli(acrilato y/o metacrilato); otros polímeros poli(ácido); y derivados

carboxilados de cualquier clase de polímero, tales como un polisacárido carboxilado o polímero relacionado, polipéptido carboxilado (por ejemplo, un polipéptido de cadena lateral ácida) o un poliéster carboxilado. Los ejemplos de polisacáridos carboxilados y polímeros relacionados incluyen alginatos, polisacáridos carboximetilados (por ejemplo, carboximetil almidón, carboximetil celulosa), hialuronatos, polisacáridos oxidados (por ejemplo, almidón oxidado, goma guar oxidada), pectatos, poliaspartato, poliglutamatos, xantanos y similares.

Los polímeros que se unirán al núcleo pueden modificarse químicamente para aumentar la bioadhesión. Por ejemplo, los polímeros pueden modificarse alterando la cantidad de grupos cargados en forma negativa (por ejemplo, carboxilato) y/o en forma positiva (por ejemplo, amino), presentes en la superficie del polímero. Dichas modificaciones pueden realizarse a fin de reforzar la habilidad del polímero de adherirse a dominios superficiales cargados de tejidos dentales. Por ejemplo, regiones desnudas de esmalte dental pueden presentar una cantidad de dominios superficiales cargados positivamente, mientras que zonas cubiertas con glicoproteína salival sobre el esmalte suelen presentar dominios cargados negativamente. Los polímeros que tienen respectivamente cargas negativas o positivas, es decir, en las condiciones de uso, pueden seleccionarse, prepararse o modificarse a fin de obtener un grado ventajoso de adhesión polimérica a dichas cargas superficiales. Las modificaciones químicas a los polímeros pueden realizarse empleando cualquiera de las químicas de enlace útiles conocidas en la técnica, tales como las descritas en la Publicación de Solicitud de Patente estadounidense No 2005/064027 A1 otorgada a Jacob *et al.*, cuyos contenidos se incorporan a la presente como referencia.

En una realización, el polímero bioadhesivo es un polímero bioadhesivo hidrofílico. En una realización, el polímero bioadhesivo hidrofílico es cualquiera que proporcione un efecto adhesivo cuando se lo deposita o se une a una superficie en un ambiente acuoso; preferentemente es un polímero hidrofílico capaz de formar hidrogeles (incluyendo, por ejemplo, geles verdaderos, microgeles, cuasi-geles, pseudo-geles y similares) o hidrocoloides.

Los polímeros bioadhesivos útiles para unirse a un núcleo de partícula son aquellos capaces de adherirse física o químicamente al núcleo de partícula de modo tal que, en condiciones de uso, el polímero no se separará del núcleo durante alrededor de 3 horas o más, y preferentemente hasta, por ejemplo, que el núcleo se degrada o el polímero es química o biológicamente hidrolizado por componentes del ambiente.

En una realización, el polímero bioadhesivo está enlazado de manera covalente al núcleo. En una realización, el polímero bioadhesivo está enlazado de manera covalente a una fracción que es un enlazador, que está él mismo enlazado de manera covalente o no covalente al núcleo. Dicho enlazador puede unirse primero al núcleo y luego ponerse en contacto con el polímero bioadhesivo, o puede unirse primero al polímero bioadhesivo y luego ponerse en contacto con el

núcleo. Los tres componentes pueden unirse en forma concurrente. De manera alternativa, puede unirse un primer enlazador al núcleo, y un segundo enlazador puede unirse en forma separada al polímero, proporcionando los enlazadores primero y segundo en conjunto un par de grupo reactivo que puede enlazarse en forma covalente, o proporcionando en conjunto superficies que interactúan en forma no covalente que forman una unión no covalente estable; esto está seguido de la puesta en contacto de los núcleos derivados y los polímeros derivados. De manera alternativa, el núcleo de partícula puede estar unido de manera covalente a un enlazante capaz de formar una unión no covalente estable con el polímero bioadhesivo.

En realizaciones en las que el polímero bioadhesivo está unido de manera covalente a un enlazante o directamente a la superficie del núcleo, el polímero tendrá al menos un grupo reactivo útil para reaccionar a fin de proporcionar un enlace covalente, por ejemplo, cualquiera de: un grupo carbonilo, tal como un grupo aldehído; un grupo amino, tal como un grupo amino primario, un grupo ácido o derivado, tal como una amida o éster, por ejemplo, un ácido carboxílico, amida o éster; un grupo hidróxido; y similares. En una realización, un polímero bioadhesivo preferido es uno que contiene, o al menos fue derivado para que contenga, un grupo(s) aldehído o ácido carboxílico.

Como es el caso de cualquier biopolímero que no tiene un grupo reactivo deseado, cuando se selecciona un polímero bioadhesivo que no tiene ningún grupo carbonilo o ácido o ningún grupo aldehído o ácido carboxílico en particular (si se desea), o no tiene una cantidad o grupos carbonilo o grupos ácido suficientes según el deseo del profesional, entonces el polímero se pre-tratará para proporcionar dicho(s) grupo(s) antes de la reacción para enlazar el polímero al núcleo de partícula o al enlazador. Del mismo modo, cuando se eligen otras químicas de enlace, los grupos reactivos ya pueden estar presentes en el polímero y el núcleo de partícula, o pueden agregarse por medio de pre-tratamiento.

Así, pueden emplearse de manera alternativa otras químicas de enlace, donde el polímero y el núcleo de partícula o enlazador juntos proporcionan un par de grupo reactivo, proporcionando uno de los dos un grupo nucleofílico y el otro un grupo electrofílico. Los grupos nucleófilo y electrófilo ya pueden estar presentes en el núcleo de partícula o el enlazador, o el polímero, o el núcleo de partícula o el enlazador y/o el polímero pueden pre-tratarse para que los contengan, utilizando cualquiera de las diversas químicas conocidas útiles de la técnica para ello. Los ejemplos representativos de dichas químicas incluyen los que emplean pares de grupo electrófilo y nucleófilo como los que se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1. Pares de grupo reactivo ejemplares para químicas de unión		
Nucleófilo	Electrófilo	Unión

Amina	Éster alquilo carbodiimida activado	Amida
	Bromoacetamida	Amina
	Carboxilo	Amida
	Cloroacetamida	Amina
	Anhídrido carboxílico cíclico	Amida
	9-fluorenilmtoxicarbonilo	Amida
	N-hidroxisuccinimida éster	Amida
	Isocianato	Urea
	Isotiocianato	Tiourea
	Fosfato	Fosforamida
	Fosfonato	Fosfonamida
	Sulfato	Sulfonamida
Alcohol (o Tiol)	Éster alquilo carbodiimida activado	Éster (o Tioéster)
	Bromoacetamida	Éter (o Tioéter)
	Carboxilo	Éster (o Tioéster)
	Cloroacetamida	Éter (o Tioéter)
	Anhídrido carboxílico cíclico	Éster (o Tioéster)
	Éster	Éster (o Tioéster)
	9-Fluorenilmetoxicarbonilo	Éster (o Tioéster)
	N-hidroxisuccinimida éster	Éster (o Tioéster)
	Maleimido	Éster (o Tioéster)
	Semicarbazido	Éster (o Tioéster)
	Tiosemicarbazido	Éster (o Tioéster)
	Salas de alquil tosilato, mesilato, brosilato, nosilato, nonaflato, triflato o tresilato	Éter (o Tioéter)

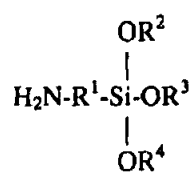
En una realización preferida, el par de grupo reactivo comprende un grupo amino proporcionado por el núcleo de partícula y un grupo aldehído de un polímero con el cual forma una base Schiff que luego se reduce (por ejemplo, utilizando una sal de cianoborohidrato) para formar un enlace amino secundario. En una realización preferida, el par de grupo reactivo comprende un grupo amino proporcionado por el núcleo de partícula y un grupo ácido de un polímero que fue derivado en un proceso utilizando química de carbodiimida para formar un éster de succinimida.

El conjunto de moléculas del polímero bioadhesivo conjugadas con el núcleo(s) de partícula puede comprender más de un tipo de polímero, y/o más de un tipo de unión al núcleo de partícula. Por ejemplo, un núcleo de partícula puede comprender lazos de distintas longitudes a los cuales el polímero(s) se unirá, o pueden proporcionarse distintos grupos electrofílicos o nucleofílicos en la superficie del núcleo de partícula o en el extremo distal del enlazador, de modo que se utiliza una variedad de distintas químicas de reacción para unir el polímero(s) al núcleo.

En una realización en la cual el núcleo de partícula proporciona un grupo amino para la reacción de enlace, éste será preferentemente un grupo amino primario o secundario enlazado, preferentemente un grupo amino primario enlazado que fue agregado a la superficie del núcleo de partícula por medio de pre-tratamiento con un agente que contiene un grupo amino. Los agentes

que contienen grupo amino preferidos para este fin incluyen, por ejemplo, compuestos de amino silicona.

En una realización preferida, un compuesto de amino silicona es un (omega-aminoalifatil)-tri(alifatoxi)siloxano de la fórmula:



donde R¹ es un grupo homo- o hetero-hidrocarburo C₁-C₈, y R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de grupos homo- o hetero-hidrocarburo C₁-C₈, hidrocarburo en cualquier caso se refiere a hidrocarburos cíclicos, alicíclicos, ramificados y lineales. En la presente, el término grupo homo- o hetero-hidrocarburo C₁ hace referencia a grupos orgánicos que contienen un átomo de carbono, ejemplos de los cuales incluyen -CH₃-, -CH₂-, -CH₂SiH₂-.

En una realización, R¹ se selecciona de los grupos alifáticos C₁-C₈ (incluyendo cicloalifáticos). En una realización, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de los grupos alifáticos C₁-C₈.

En una realización, R¹ se selecciona de los grupos alquilo C₁-C₅. En una realización, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de los grupos alquilo C₁-C₅. En una realización, el grupo R¹ seleccionado es más grande que cualquiera de los grupos seleccionados para R², R³ y R⁴. En una realización, R² y R⁴ son grupos idénticos. En una realización, R², R³ y R⁴ son grupos idénticos. En una realización, R¹ es un grupo C₁, C₂, C₃ o C₄; preferentemente un grupo n-propa-1,3-diilo. En una realización, R², R³ y R⁴ son independientemente etilo o metilo; preferentemente R², R³ y R⁴ son todos etilo o todos metilo.

Los ejemplos preferidos de (omega-aminoalquil)-trialcoxisiloxanos útiles incluyen: 3-aminopropiltriethoxisilano, H₂N(CH₂)₃Si(OCH₂CH₃)₃; 3-aminopropiltrimetoxisilano, H₂N(CH₂)₃Si(OCH₃)₃; 2-aminoetiltrimetoxisilano, H₂N(CH₂)₂Si(OCH₃)₃; y 2-aminoetiltriethoxisilano, H₂N(CH₂)₂Si(OCH₂CH₃)₃.

Las condiciones de reacción útiles para los pre-tratamientos de la partícula y para las reacciones de enlace son conocidas en la técnica. Puede utilizarse cualquiera de esas condiciones, tales como las que se describen en los ejemplos más adelante.

Las partículas de la presente pueden proporcionarse para el uso en forma de una composición que las comprenda. Una composición de acuerdo con la presente invención puede comprender una mezcla de distintas partículas que varían entre sí en cuanto a la identidad del

material nuclear, la porosidad, el tamaño, la morfología, la identidad del polímero, o la unión del polímero a la partícula.

Una composición de la presente puede ser un dentífrico (por ejemplo, dentífrico en pasta, gel, polvo o líquido), pasta profiláctica, pintura dental, tableta, goma de mascar, u otra composición abrasiva, detergente o limpiadora capaz de, sola o en combinación con la acción de un aplicador, eliminar depósitos, como de placa, de los dientes y/o de tejidos orales blandos. Formatos similares sólidos, semi-sólidos y líquidos pueden ser útiles para otros usos tópicos o sistémicos, por ejemplo, tabletas, cápsulas, ungüentos, cremas, pregeles, lavajes, enjuagues para sitios quirúrgicos, soluciones parenterales y suspensiones, y supositorios. Las composiciones también pueden formularse como pinturas, atomizadores, limpiadores, enjuagues y similares industriales o como productos de consumo.

De manera alternativa, una composición tópica u oral puede diseñarse como una composición para después del tratamiento de limpieza, tal como un enjuague bucal en gel líquido, suspensión espesa o suspensión. En los usos somáticos orales, tópicos y sistémicos, la composición comprenderá respectivamente sustancias oral, tópica o sistémicamente aceptables. Dichas sustancias incluyen un vehículo sólido, semi-sólido o líquido, y pueden incluir de manera opcional uno o más de: otros ingredientes activos, por ejemplo, agentes antibacterianos (por ejemplo, agente antibacteriano no catiónico insoluble en agua, tal como triclosán), antioxidantes, farmacéuticos, vitaminas, fuentes de flúor, nutracéuticos y similares; excipientes e ingredientes inertes, por ejemplo, humectantes, agentes gelificantes, espesantes, disolventes, diluyentes, aglutinantes, rellenos, plastificantes, agentes anti-aglutinantes, desintegrantes, gomas, emolientes, oleoquímicos, colorantes, saborizantes, aromatizantes, agentes reguladores del pH (ácidos, bases), amortiguadores, surfactantes, emulsionantes, agentes suspensores, enzimas, recubrimientos (por ejemplo, recubrimientos entéricos, acrílicos, o de carbohidrato o celulósicos), quelantes, conservantes y similares. Los ejemplos representativos de dichos aditivos conocidos se describen, por ejemplo, en las Solicitudes de Patente estadounidenses copendientes No de Serie 60/639.080 otorgada a Worrel et al. para Dentífrico que comprende extracto de té verde (presentada el 23 de diciembre de 2004); 60/639.331 otorgada a Xu et al. para Composiciones para el cuidado oral que contienen flavonoides y flavanas (presentada el 22 de diciembre de 2004); y 60/639,169 otorgada a Boyd et al. para Composiciones orales que contienen extracto de té Oolong (presentada el 23 de diciembre de 2004); como también en L.V. Allen Jr., *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (2da edición, 2003); J.G. Hardman et al., *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (10ma edición, 2001); y R.C. Rowe et al., *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (4ta edición, 2003); todas las cuales se incorporan como referencia en su totalidad.

Una composición de acuerdo con la presente invención comprende un vehículo. Los vehículos son comúnmente agua, humectante acuoso y/o mezclas de alcohol acuosas de una consistencia adecuada para el modo de administración elegido de la composición, por ejemplo, pasta, gel, tableta, comprimido, jarabe, enjuague, etc. Los vehículos para composiciones orales de acuerdo con la presente invención incluyen todos los conocidos en la técnica.

Dichos vehículos oralmente aceptables incluyen los componentes comunes de las pastas dentales, polvos dentales, pastas profilácticas, enjuagues bucales, tabletas, gomas y similares, y se describen más detalladamente adelante. La selección de componentes específicos del vehículo depende de la forma deseada para el producto, incluyendo dentífricos, enjuagues, geles y confiterías.

En diversas realizaciones, el vehículo dentífrico oralmente aceptable utilizado para preparar una composición oral comprende una hidro fase. Como lo puede reconocer un experto en la técnica, las composiciones orales de la presente invención incluyen de manera opcional otros materiales, por ejemplo, modificadores de la viscosidad, diluyentes, agentes tensoactivos, tales como surfactantes, emulsionantes y reguladores de espuma, agentes modificadores del pH, abrasivos, humectantes, emolientes, agentes para la sensación bucal, agentes endulzantes, agentes saborizantes, colorantes, conservantes y combinaciones de los mismos. Se entiende que si bien los atributos generales de cada una de las categorías de materiales anteriores pueden diferir, puede haber algunos atributos comunes y cualquier material dado puede cumplir múltiples propósitos dentro de dos o más de dichas categorías de materiales. Preferentemente, dichos materiales de vehículo se seleccionan de modo que sean compatibles con las partículas, como también con otros ingredientes de la composición.

En el caso de enjuagues bucales y atomizadores, los vehículos oralmente aceptables suelen comprender una fase acuosa que comprende agua o una mezcla de agua y alcohol. Además, en diversas realizaciones, el vehículo oral comprende un humectante y/o un surfactante. En general, la proporción de peso entre el agua y el alcohol está entre alrededor de 1:1 y alrededor de 20:1, preferentemente alrededor de 3:1 y 10:1 y más preferentemente alrededor de 4:1 y alrededor de 6:1. La cantidad total de mezcla de agua y alcohol en este tipo de preparación suele estar entre alrededor de 70 y alrededor de 99,9% de la preparación. En diversas realizaciones, el alcohol es típicamente etanol o isopropanol. El pH de dichas preparaciones líquidas y otras de la invención generalmente está entre alrededor de 4.5 y alrededor de 10, el cual puede lograrse y/o mantenerse con un agente de control del pH (ácido o base) y/o un amortiguador tal como citrato, benzoato, carbonato o bicarbonato de sodio, fosfato de hidrógeno disódico o fosfato de dihidrógeno de sodio.

En el caso de, por ejemplo, comprimidos, tabletas y perlas, un vehículo oralmente

aceptable puede ser un alcohol polihídrico hidrosoluble sólido no cariogénico (poliol) tal como manitol, xilitol, sorbitol, malitol, hidrozilado de almidón hidrogenado, glucosa hidrogenada, disacáridos hidrogenados o polisacáridos hidrogenados, en una cantidad de alrededor de 85 a alrededor de 95% de la composición total. Emulsionantes tales como glicerina y lubricantes para tabletas, en cantidades menores de alrededor de 0,1 a 5%, pueden incorporarse a la formulación de la tableta, perla o comprimido para facilitar su preparación. En el caso de dentífricos incluyendo polvos dentales, pastas dentales (cremas dentales) y geles, un vehículo oralmente aceptable puede comprender agua y humectante típicamente en una cantidad entre alrededor de 10% y alrededor de 80% de la composición oral.

En una realización, una composición, formulada para aplicarla en el uso final elegido, comprenderá de acuerdo con la presente invención una cantidad de partículas en el orden de alrededor de 50% o menos por peso de la composición, o alrededor de o menos que 40%, 30%, 20% ó 10% de la composición. En una realización, la composición comprenderá entre alrededor de 1% y alrededor de 10% por peso de la composición, más preferentemente alrededor de 5%. Las composiciones también pueden proporcionarse como pre-mezclas concentradas, o las partículas puras pueden suministrarse en forma congelada, seca o liofilizada, con instrucciones acerca de cómo utilizarlas para preparar una formulación final para el uso. En dichos casos, las composición puede comprender más de 50% y hasta 100% del peso.

Las partículas de acuerdo con la presente invención son útiles para administrar de manera eficaz polímeros bioadhesivos a las superficies orales, donde se adhieren para impedir la unión o la adhesión de bacterias. Preferentemente, una composición oralmente aceptable que comprende las partículas se aplica a la cavidad oral poniendo en contacto la superficie(s) oral con la composición. En una realización, las partículas introducidas en la cavidad oral, ya sea durante o después de la limpieza de las superficies orales, puede permanecer sobre las superficies orales limpiadas a fin de inhibir o reducir la adhesión bacteriana, la formación de placa y similares. Las composiciones de la presente también pueden utilizarse para impedir o reducir la adhesión bacteriana a la piel, cabello, implantes médicos, stents, líneas IV, instrumentos y similares.

Las composiciones de la presente también pueden utilizarse para impedir o reducir la formación de biopelícula o la adhesión microbiana en contextos que no sean orales, tópicos o sistémicos, o incluso en aplicaciones somáticas. Por ejemplo, la formación de biopelícula, la adhesión microbiana y las incrustaciones biológicas pueden reducirse en aplicaciones de agua dulce o marina, o en sistemas de tratamiento o manejo acuoso (almacenamiento y transporte), aplicando dicha composición a superficies que están, o se pondrán, en contacto con un ambiente acuoso. Dichas composiciones también pueden utilizarse como mejoradores de la liberación de biopelícula, por ejemplo para emplear en componentes re-utilizables de dichos sistemas de

tratamiento o manejo acuoso de agua dulce o marina, tales como filtros de red, placas filtradoras, cartuchos de filtración, y similares.

Dichas composiciones pueden aplicarse a componentes de sistemas hogareños o industriales a fin de inhibir la formación de biopelícula y/o proporcionar un agente liberador de biopelícula para facilitar la eliminación de, por ejemplo, moho, algas, hongos, bacterias y desechos orgánicos durante la limpieza. Por ejemplo, las composiciones pueden aplicarse en forma ventajosa a botes, barcos, balsas, plataformas flotantes, puentes de barcas, diques, superficies donde se procesan alimentos, mortero, piletas, grifos, fuentes de agua, pilas de baño para pájaros, piscinas y accesorios (por ejemplo, escaleras, toboganes), humidificadores de aire, canaletas y orificios de drenaje, tanques de almacenamiento, bombas de agua y paletas de mezclado, coladores y tapones, bandejas para recoger el goteo de condensación, inodoros, depósitos de inodoros, alfombras y otros accesorios para bañeras (estantes, almohadillas para el piso, cortinas de baño), cubre piscinas y bañeras, rieles de puertas corredizas, cerramientos para duchas y bañeras, superficies de acuarios, botellas y cubetas para agua para animales, y similares.

Por lo tanto, en un método de acuerdo con la presente invención, una composición que comprende las partículas de la invención se aplica a una superficie sobre la cual se desea depositar las partículas. Luego, los ingredientes no depositados de la composición pueden permanecer en contacto con la superficie, pero más a menudo son enjuagados o bioabsorbidos. En una realización preferida, la composición es una composición depuradora (por ejemplo, una composición abrasiva y/o detergente) formulada para limpiar la superficie, por ejemplo, un baño. En una realización, la composición es cualquiera capaz de depositar las partículas en una superficie nueva o ya limpia, por ejemplo, un enjuague.

En un método de acuerdo con la presente invención, las partículas se preparan por medio de un proceso que comprende proporcionar un núcleo, un polímero bioadhesivo, y de manera opcional un enlazador, y unir el polímero bioadhesivo al núcleo.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 – Pre-tratamiento de las partículas para agregar grupos amino enlazados

Se utiliza una solución fuertemente oxidante de $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}_2$ (75%/25% v/v) para limpiar SiO_2 (sílice ZEODENT®, partículas de diámetro promedio de 8-16 μm , disponibles de J.M. Huber Corp., Edison, NJ, EE.UU.). Luego, el SiO_2 se modifica por medio del depósito de 3-aminopropiltrietoxisilano (APTES). Si bien se prefiere la deposición en solución, puede reemplazarse por deposición en vapor. La ruta de la deposición en vapor utiliza condiciones anhidridas estrictas, que pueden lograrse, por ejemplo, por medio de caja de guantes seca, a fin de evitar reacciones de hidrólisis no deseadas. La deposición en solución en condiciones ácidas proporciona un procedimiento más ampliamente aplicable. En este enfoque, SiO_2 se dispersa en

H₂O destilada y el pH de la solución resultante se ajusta a un valor aproximado de pH de 6.5 con HNO₃. Luego la suspensión se mezcla durante 1 hora, después de lo cual se agrega 1 mL de APTES, y la suspensión vuelve a mezclarse. Después de 24 horas de mezclado, se retira el exceso de APTES por filtración y lavado con etanol y acetona. Es conveniente la reticulación de las moléculas de APTES depositadas. A fin de promover la reticulación (es decir, condensación) de las moléculas individuales de APTES en la superficie de SiO₂, el sílice modificado se seca a 800 °C, preferentemente durante alrededor de 8 horas. Las partículas de ZnO pueden tratarse de manera similar para proporcionar grupos amino pendientes.

Ejemplo 2 – Preparación de partículas conjugadas con goma polisacárida

La goma microbiana, dextrano, se une en forma covalente a núcleos de partícula amino modificados preparados de acuerdo con el Ejemplo 1, es decir, partículas de SiO₂ modificadas con APTES (en adelante SiO₂+APTES). Primero se trata el polisacárido para proporcionar grupos carbonilo. Como se muestra en la Figura 1, el dextrano se trata con periodato de sodio (NaIO₄) para oxidar el anillo(s) sacárido, formando grupos carbonil aldehído y liberando ácido fórmico. El producto de la reacción de oxidación es el dialdehído que corresponde a (2). El APTES ligado superficial puede aminorar reductivamente (2) para formar una base Schiff (no se muestra la estructura), que es reducida por cianoborohidrato de sodio (NaBH₃CN) para formar un enlace amino secundario estable. Dado que el grado de oxidación de dextrano controla la cantidad de (2) producida, también controla la densidad de injertos (es decir, la cantidad de uniones) entre dextrano y SiO₂+APTES. A fin de optimizar la densidad de injertos de dextrano, se emplean diversos tiempos de oxidación de dextrano, por ejemplo, 0,5; 1, 2, 4 y 24 horas. Otros parámetros experimentales que se tienen en cuenta son el tamaño (es decir, peso molecular) y la polidispersidad (es decir, la amplitud de la distribución del peso molecular) del dextrano. Estas dos propiedades estructurales también afectarán el grado de interacción entre las partículas individuales de SiO₂. El resultado son partículas de SiO₂ enlazadas con dextrano.

Ejemplo 3 – Preparación de partículas conjugadas con glicosaminoglicano

Se injerta hialuronato (HA) de manera covalente a partículas de SiO₂+APTES, preparadas como en el Ejemplo 1. Dado que HA tiene una funcionalidad de carboxilato, no se necesita ninguna modificación antes del injerto. La unión covalente de hialuronato a SiO₂+APTES se logra por medio de química de acople de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC)/N-hidroxisuccinimida (NHS) (ver Figura 2). La densidad de los injertos de hialuronato en SiO₂+APTES se controla variando la proporción de EDC/NHS.

Cabe destacar que, para HA, la química de periodato, como la descrita en el Ejemplo 2, puede utilizarse de manera alternativa para formar grupos carbonil aldehído para producir un derivado de HA que puede unirse de manera covalente a un núcleo de partícula por reacción que

involucre dichos grupos carbonilo. De manera similar, los polímeros que tienen grupos amino primarios, grupos hidroxilo o grupos ácido (o éster o amida) pueden unirse de manera covalente a un núcleo de partícula en crudo o derivado por reacción que involucre cualquiera de uno o más de los grupos químicos presentes en el polímero con un grupo de par reactivo correspondiente presente en el núcleo de partícula.

El proceso de modificación general se muestra en forma esquemática en la Figura 3, que ilustra la preparación de partículas de SiO_2 +APTES conjugadas con un derivado de dextrano, como se describe en el Ejemplo 2, o con residuos de HA, como se describe en el Ejemplo 3.

Las concentraciones preferidas de las partículas en una composición oralmente aceptable pueden determinarse por medio de un análisis de rutina de una serie de composiciones de prueba que contengan, por ejemplo, distintas concentraciones de partículas de cualquier tamaño o rango de tamaños dados, con las cuales el polímero(s) se ha conjugado, por ejemplo, en una serie de condiciones, tales como el grado de pre-tratamiento del polímero o el núcleo de partícula o el tiempo provisto para la reacción de conjugación. El índice o grado de inhibición de adhesión bacteriana a una boca o a un modelo de cavidad oral (tal como una "boca artificial"), tratada con las composiciones, puede evaluarse por medio de análisis cuantitativos o semi-cuantitativos, tal como por una técnica colorimétrica para evaluar la acumulación bacteriana o la formación de película en discos de hidroxiapatita.

53

REIVINDICACIONES

1. Una partícula caracterizada porque comprende un núcleo que comprende un compuesto de óxido o su sal y un polímero bioadhesivo,
donde el polímero bioadhesivo se une al compuesto de óxido o su sal.
2. La partícula de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el polímero bioadhesivo se selecciona de un polisacárido o polímero relacionado, un polipéptido, un polímero polianhídrido o un polímero policarboxilato.
3. La partícula de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el polímero bioadhesivo se selecciona de un polisacárido o polímero relacionado y un polímero policarboxilato.
4. La partícula de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el polímero bioadhesivo se selecciona de un polímero poli(sacárido) sustituido o no sustituido, polímero poli(deoxisacárido), polímero poli(ácido de azúcar), polímero poli(alcohol de azúcar), un polímero acrílico u otro poli-ácido, y un carboxialquilpolisacárido.
5. La partícula de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el polímero bioadhesivo se selecciona de una celulosa, un quitosán, un almidón, un glicógeno, un polímero sacárido sustituido y un exudado microbiano.
6. La partícula de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el polímero bioadhesivo se selecciona de una goma polisacárida y un glicosaminoglicano.
7. La partícula de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el polímero bioadhesivo se selecciona de un dextrano y un hialuronato.
8. La partícula de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el compuesto de óxido o sal del núcleo se selecciona de un óxido metálico, un óxido no metálico, un óxido semi-metálico y una sal del mismo.
9. La partícula de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque el óxido o la sal se selecciona de un óxido metálico de carbono, óxido metálico de fósforo, óxido metálico de sulfuro y un silicato metálico.
10. La partícula de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizada porque el compuesto de óxido es un compuesto de óxido simple.
11. La partícula de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque el compuesto de óxido simple se selecciona de SiO_2 y ZnO .
12. La partícula de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizada porque el compuesto de óxido se selecciona de un carbonato de metal alcalino-térreo, un fosfato de metal alcalino-térreo y un sulfato de metal alcalino-térreo.
13. La partícula de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el polímero

bioadhesivo se une al compuesto de óxido o sal por medio de un enlazador.

14. La partícula de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizada porque el enlazador se selecciona de una molécula de unión y enlazador.

15. Una composición caracterizada porque comprende partículas de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo.

16. Un proceso para preparar una partícula caracterizado porque comprende unir un polímero bioadhesivo a un núcleo de óxido, obteniendo así una partícula.

17. El proceso de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado porque el polímero bioadhesivo se une al núcleo mediante al menos una molécula de omega-aminoalifatil-tri(alifatoxi) silano.

18. El proceso de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado porque la molécula de omega-aminoalifatil-tri(alifatoxi) silano se selecciona de 3-aminopropiltriethoxisilano, 3-aminopropiltrimetoxisilano, 2-aminoetiltrimetoxisilano, y 2-aminoetiltriethoxisilano.

19. Un método para inhibir o reducir la formación de placa en una superficie oral caracterizado porque comprende poner en contacto la superficie oral con una partícula de acuerdo con la reivindicación 1.

20. Un método para inhibir o reducir la adhesión de bacterias en una superficie oral caracterizado porque comprende poner en contacto la superficie oral con una partícula de acuerdo con la reivindicación 1.

21. Un método para mantener o promover la salud sistémica en un mamífero caracterizado porque comprende aplicar las partículas de acuerdo con la reivindicación 1 a una superficie oral.

22. Un método para inhibir o reducir el depósito de biopelícula o la adhesión de microbios en una superficie oral caracterizado porque comprende poner en contacto la superficie con una partícula de acuerdo con la reivindicación 1.

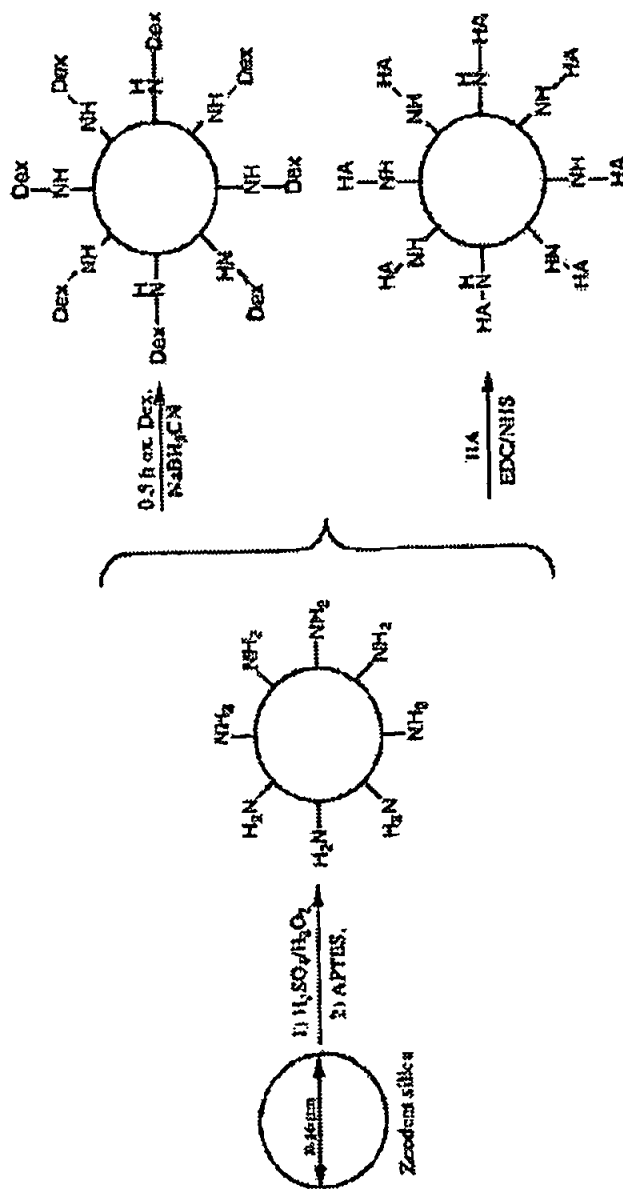
BUENOS AIRES, NOVIEMBRE DE 2006.-

**PARTÍCULAS QUE INTERRUMPEN O IMPIDEN LA ADHESIÓN BACTERIANA,
COMPOSICIONES Y MÉTODOS RELACIONADOS
RESUMEN**

Composiciones para el cuidado oral y otras que comprenden partículas que tienen núcleos unidos a polímeros bioadhesivos para inhibir la formación de película, la formación de placa, la formación de biopelícula, las incrustaciones biológicas y la adhesión microbiana o unida. Métodos que utilizan dichas composiciones para tratar superficies, tales como superficies orales.

3/3

Figure 3



PCT

59

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 7715-00-WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/060785	International filing date (day/month/year) 10/11/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 10/11/2005
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 4 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:

PARTICLES THAT INHIBIT OR REDUCE BACTERIAL ADHESION ON AN ORAL SURFACE,
RELATED COMPOSITIONS AND METHODS

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. 3/3
☐ 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/US2006/060785

60

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Oral care comprising particles having cores comprising an oxide or its salt attached to bioadhesive polymers for inhibition of pellicle formation, plaque formation, biofilm formation and microbial adhesion or attachment to an oral surface are described. Methods using said compositions to treat oral surfaces.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/060785

61

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K8/25 A61K8/27 A61K8/73 A61K8/81 A61K8/99 A61Q11/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61Q 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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 737 470 A (QUEST INT [NL]) 16 October 1996 (1996-10-16) page 3, lines 5-33; claims -----	1-22
X	US 5 547 682 A (CHAGNON MARK S [US] ET AL) 20 August 1996 (1996-08-20) column 4, line 59 - column 5, line 43; claims -----	1-16
X	EP 0 625 353 A1 (ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO [IT]) 23 November 1994 (1994-11-23) page 3, lines 19-49; claims 1-5 -----	1-16
X	US 2002/028455 A1 (LAIBINIS PAUL E [US] ET AL) 7 March 2002 (2002-03-07) paragraphs [0072] - [0075], [0085], [0086], [0089], [0090] ----- -/--	17,18
☒ 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. *A* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 5 April 2007		Date of mailing of the international search report 16/04/2007
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 Mitchell, Gemma

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/060785

62

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2005/064027 A1 (JACOB JULES S [US] ET AL) 24 March 2005 (2005-03-24) cited in the application the whole document -----	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/060785

63

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0737470	A	16-10-1996	NONE	
US 5547682	A	20-08-1996	NONE	
EP 0625353	A1	23-11-1994	DE 69419365 D1 DE 69419365 T2 ES 2136139 T3 IT 1265074 B1 US 5510114 A	12-08-1999 30-03-2000 16-11-1999 30-10-1996 23-04-1996
US 2002028455	A1	07-03-2002	NONE	
US 2005064027	A1	24-03-2005	NONE	

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.
PCTUS2006/060785

International filing date (day/month/year)
10.11.2006

Priority date (day/month/year)
10.11.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K8/25 A61K8/27 A61K8/73 A61K8/81 A61K8/99 A61Q11/00

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

Mitchell, Gemma

Telephone No. +49 89 2399-8678



66

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/060785

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:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITYInternational application No.
PCT/US2006/060785**Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 19-22

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 19-22 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2006/060785

6

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	<u>17, 18</u>
	No: Claims	<u>1-16, 19-22</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-22</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

A method for the prevention or treatment of plaque is considered to be a medical use. For the assessment of the present claims 19-22 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Claims 19-22 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1: EP-A-0 737 470 (QUEST INT [NL]) 16 October 1996 (1996-10-16)
- D2: US-A-5 547 682 (CHAGNON MARK S [US] THE AL) 20 August 1996 (1996-08-20)
- D3: EP-A1-0 625 353 (ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO [IT]) 23 November 1994 (1994-11-23)
- D4: US 2002/028455 A1 (LAIBINIS PAUL E [US] THE AL) 7 March 2002 (2002-03-07)
- D5: US 2005/064027 A1 (JACOB JULES S [US] THE AL) 24 March 2005 (2005-03-24)
cited in the application

The present application concerns a particle comprising a core comprising an oxide compound and its salt and a bioadhesive polymer, wherein the bioadhesive polymer is attached to the oxide compound or its salt and methods for inhibiting or reducing the formation of plaque, the attachment of bacteria and the deposition of biofilm or attachment

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/US2006/060785

of microbes on an oral surface. Also claimed is a method for maintaining or promoting the systemic health in a mammal.

D1 discloses oral care compositions comprising colloidal anti-plaque agents which have been coated with a polymer. Specifically, zinc oxide is disclosed in combination with polymers such as polysaccharides (page 3, line 5-14). The colloidal zinc oxide can be formulated into dentifrices and other oral care compositions (page 3, line 30-33).

D2 discloses inorganic oxide particles such as those selected from the group Fe_2O_4 , Fe_2O_3 , Al_2O_3 , TiO_2 , ZnO and FeO coated with a poly(acrylic acid)-poly(alkylene ether) graft copolymer (claims 1-3).

D3 concerns slow-release pharmaceutical compositions comprising at least one bioadhesive substance and at least one high specific gravity substance (page 3, line 19-21). Preferred specific gravity substances include samarium oxide, erbium oxide, magnesium trisilicate, aluminium trisilicate, magnesium aluminium trisilicate and titanium dioxide (page 3, line 29-31). The bioadhesive substance includes various celluloses and polymers of acrylic acid (claim 2).

According to claim 1, the bioadhesive polymer is attached to the core. The term "attached" is very broad and is considered to encompass a coating layer which is attached to the surface of the oxide or its salt.

Thus, D1 destroys the novelty of the subject-matter of claims 1-16 and 19-22 and D2 and D3 destroy the novelty of the subject-matter of claims 1-16 (Art. 33(2) PCT).

D4 discloses that a polymer film can be grafted onto a glass support by first silanizing the glass with reagents such as aminopropyltriethoxysilane to provide a surface with functional groups which is then treated with a solution of modified dextran which covalently attaches to the surface (paragraphs 89 -90).

The subject-matter of claims 17 and 18 is well known and is not considered to be inventive (Art. 33(3) PCT).

It is noted that no technical effect is demonstrated in the application. Thus, in the absence of supporting technical data, comments such as those in paragraph 31 of the present

70

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

International application No.

PCT/US2006/060785

application concerning the separation of the polymer from the core can only be considered to be allegations.

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

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

This public document

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

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

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

Certified

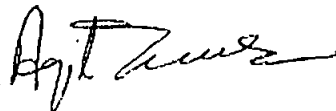
5. At New York, New York 6. the 30th day of October 2001

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

8. No. NYC-9786540B

9. Seal/Stamp

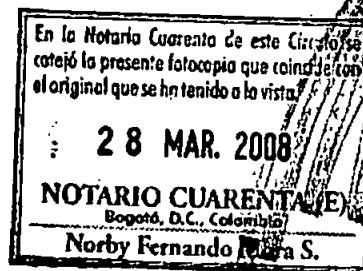
10. Signature



Aqil M. Qureshi

Special Deputy Secretary of State

04135505.RSL (REV. 2/8/98)



72

Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

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

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

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

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

Otorgado y firmado en

hoy de

Firma

Nombre

VICE PRESIDENT &
ASSOCIATE GENERAL COUNSEL
TRADEMARK

I (We)

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

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

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

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

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

domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in New York, N.Y.

this OCT 29 2001 day of 2001

Signature

Name

En la Notaría Cuarenta de es SCOTT B. THOMPSON
cotejó la presente fotocopia que coincide con
el original que se ha tenido a la vista.

28 MAR. 2008

NOTARIO CUARENTA (E)

Bogotá, D.C., Colombia

Norby Fernando Mora

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 expresado compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

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

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(ron)
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)

LEGALIZACIÓN POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

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

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

VICE PRESIDENT &
ASSOCIATE GENERAL COUNSEL
TRADEMARK
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

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

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

State of Delaware
under date of May 13, 1997

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

Rosie S. Dizon
Notary Public (Seal)

ROSIE S. DIZON
Notary Public, State of New York
No. 31-49417
Qualified in New York County
Commission Expires Aug. 15, 2002

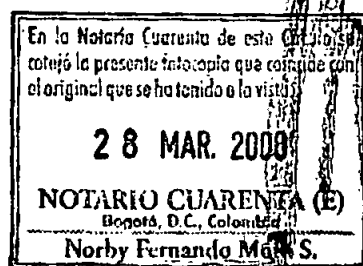
On this OCT 29 2001 day of of
personally appeared before me

SCOTT E THOMPSON

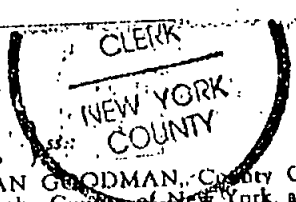
who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared: he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Rosie S. Dizon
Notary Public (Seal)

ROSIE S. DIZON
Notary Public, State of New York
No. 31-49417
Qualified in New York County
Commission Expires Aug. 15, 2002



74



252373

Form 1

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

Rosie S. Dizon

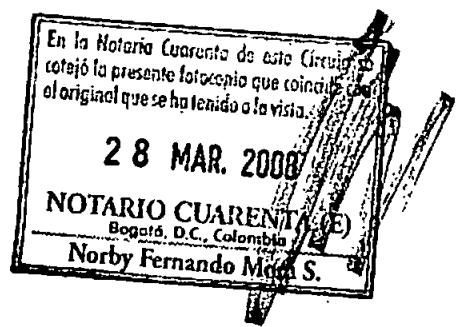
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his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

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

OCT 30 2001

FEE PAID \$3.00

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



25

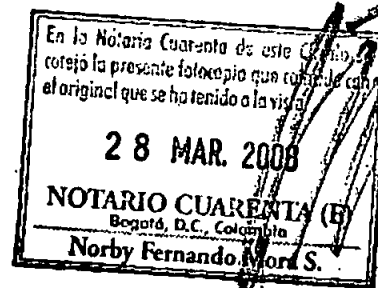
APOSTILLE

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

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

CERTIFICADO

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



76

[illegible]

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

Rosie S. Dizon

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

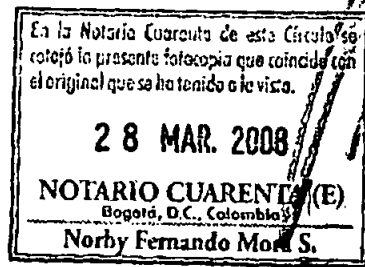
COMO TESTIGO DE LO MISMO, he fijado al presente mi firma t mi sello
oficial este

30 de Octubre de 2001

TARIFA PAGADA \$3.00

(Firma)

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





GAVIRI A

77

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURIA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCION

Indicativo
Serial 5562241

Datos de la oficina de registro					
Clase de oficina	Registraduria	Notaria	Consulado	Corregimiento	Ins. de Policia
Codigo 9998					
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C. NOTARIA 32					

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

Datos de la defunción			
Lugar de la Defunción País - Departamento - Municipio - Corregimiento o/o Inspección de Policía			
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.			
Fecha de la defunción		Hora	Número de certificado de defunción
Año 2004	Mes 10	Día 30 04:10 PM	A- 2094375
Presunción de muerte		Fecha de la sentencia	
Año		Mes	Día
Documento presentado		Nombre y cargo del funcionario	
Autenticación Judicial		ANDRES DIAZ CAMPOS	
Certificado Médico		R.M. No. 79982662	

Datos del denunciante	
Apellidos y nombres completos	
EDGAR DAVID REGINO H.	
Documento de Identificación (Clase y número)	Firma
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA CORDOBA	

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

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

Fecha de inscripción		Nombre y firma del funcionario que actúa	
Año 2004	Mes 1	Día 02	BLANCA LEOILA VALLEJO RESTREPO

PADRES: ALFONSO CASTRO		ESPACIO PARA NOTAS
MERCEDES DUQUE		

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

OTARIA 32

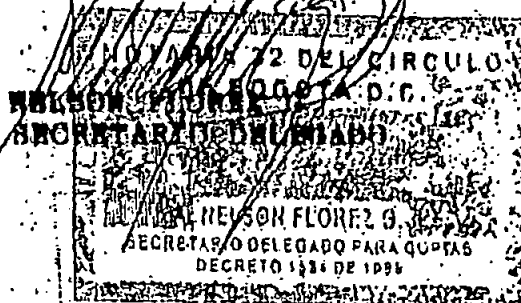
IRACULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

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

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: 55.622.47.....
que expido en la ciudad de Bogotá D.C., hoy 17 NOV 2004.....





No. 08-046089- -00000-0000

Fecha: 2008-05-07 16:14:11 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 77

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
Teléfono: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

79

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 46089
	Solicitud internacional	PCT/US2006/060785
	Fecha inicio fase nacional	10/06/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8115

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 Única No.10 de 2001.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 20 JUN 2008
adpall