



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

08-70803

EXPEDIENTE No.

COMPOSICIONES ORALES MEJORADAS QUE COMPRENDEN AGENTES

TITULO

DE CITRATO DE ZINC Y/O TOCOFEROL

CLASIFICACION INTERNACIONAL

COLGATE - PALMOLIVE COMPANY

SOLICITANTE

NUEVA YORK, NY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

DOMICILIO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

APODERADO

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

PETITORIO

AS: 107. 530



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-070803- -00000-0000

Fecha: 2008-07-09 16:55:35
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 112

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: COLGATE – PALMOLIVE COMPANY

Dirección: 300 Park Avenue, New York, New York
10022, Estados Unidos de América
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América
Lugar de Constitución: Estados Unidos de América
Teléfono: Fax:
E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____
Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

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

Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____
Número 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Michael PRENCIPE, Linh FRUGE, Sarita V. MELLO, Abdul GAFFAR.

Dirección: 39 Spruce Street, Princeton Junction, NJ 08550, US; 230 Bywater Court,
Hillsborough, NJ 08844, US; 304 Holland Drive, Somerset, NJ 08873, US; 89 Carter Road,
Princeton, NJ 08540, US (Respectivamente).

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

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/062499
Publicación Internacional No. WO 2007/076444 A2

Fecha 21-12-2006
Fecha 05-07-2007

6 Título (54):

COMPOSICIONES ORALES MEJORADAS QUE COMPRENDEN AGENTES DE CITRATO
DE ZINC Y/O TOCOFEROL

7 Clasificación Internacional (51):

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

21-12-2005

(31) Número de Solicitud

60/752,341

9 Comprobante de pago No.

08 – 44, 572

Fecha

09-07-2008

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

10

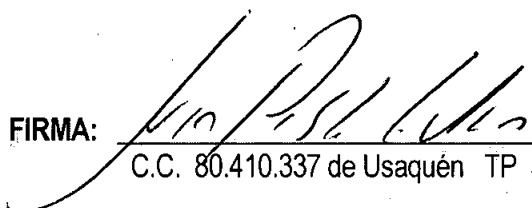
ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 501.000
- ☒ Documento que 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 SARMIENTO

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

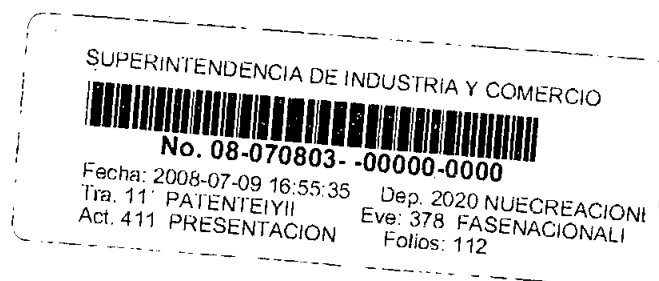
AS 107530

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 44,572
FECHA : JUNIO 5 DE 2008



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3255976	04/06/2008	53,900,000.00

***** 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.

24

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/US2006/062499

MODELO DE UTILIDAD ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

DOMICILIO NUEVA YORK NY ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TITULO COMPOSICIONES ORALES MEJORADAS QUE COMPRENDEN AGENTES DE CITRATO DE ZINC Y/O
TOCOFEROL

CLASIFICACION _____

EXPEDIENTE No. _____

FECHA DE SOLICITUD _____

ROLLO MICROFILM _____

CERTIFICADO No. _____

FECHA DE CONCESION _____

VIGENCIA DESDE _____

HASTA _____

PRORROGA _____

CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTOR (ES) MICHAEL PRENCIPE, LINH FRUGE, SARITA V. MELLO, ABDUL GAFFAR.

OTROS _____

OFICINA DE COMUNICACIONES

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 July 2007 (05.07.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/076444 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 8/27 (2006.01) A61K 31/194 (2006.01)
A61K 8/365 (2006.01) A61K 33/30 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(74) Agent: LIN, Rachel, J.; Colgate-Palmolive Company,
Patent Department, 909 River Road, Piscataway, NJ 08855
(US).

(21) International Application Number:

PCT/US2006/062499

(22) International Filing Date:

21 December 2006 (21.12.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/752,341 21 December 2005 (21.12.2005) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PRENCIPE,
Michael [US/US]; 39 Spruce Street, Princeton Junction,
NJ 08550 (US). FRUGE, Linh [US/US]; 230 Bywater
Court, Hillsborough, NJ 08844 (US). MELLO, Sarita, V.
[US/US]; 304 Holland Drive, Somerset, NJ 08873 (US).
GAFFAR, Abdul [US/US]; 89 Carter Road, Princeton,
NJ 08540 (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, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

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

(54) Title: IMPROVED ORAL COMPOSITIONS COMPRISING ZINC CITRATE AND/OR TOCOPHEROL AGENT'S

(57) Abstract: Methods and oral compositions for reducing one or more of plaque, tartar/ caries, dentinal sensitivity, malodor, and/
or inflammation are provided. The composition comprise an active ingredient that comprises a zinc salt.

WO 2007/076444 A2

TITLE OF THE INVENTION

Improved Oral Compositions Comprising Zinc Citrate and/or Tocopherol Agents

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATION

[0001] The present invention claims benefit of United States Provisional Application No. 60/752,341 filed December 21, 2005, which is hereby incorporated by reference in its entirety.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] Dental plaque is generally believed to be formed as a byproduct of bacterial growth, and comprises a dense microbial layer containing a mass of microorganisms embedded in a polysaccharide matrix that adheres to surfaces of teeth and at the gingival margin. Periodontal diseases are inflammatory disorders that are the result of complex interactions between periodontopathogens and the host's immune system response. Gingivitis is the inflammation or infection of the gums and the alveolar bones that support the teeth, and the cause is generally believed to be both bacteria in the mouth (particularly the bacteria associated with plaque formation) and the inflammatory response triggered by the presence of bacteria/ bacterial byproduct toxins. Periodontitis is a progressively worsened state of disease as compared to gingivitis, where inflamed gums begin to recede from the teeth, which can ultimately result in destruction of the bone and periodontal ligament. Chronic infection and inflammation potentially results in the subsequent loss of teeth.

[0003] Further, bacteria generate acids as end-products of the bacterial degradation of fermentable carbohydrates. These acids can dissolve hydroxyapatite, which can result in the loss of cementum and/or enamel potentially leading to formation of dental caries or dentinal hypersensitivity. Dentinal hypersensitivity can occur when protective enamel or cementum covering dentin is lost, thereby exposing the dentin tubules to the mouth environment. When the fluid that fills the narrow dentinal tubules is exposed to the mouth, it enables cold, tactile, evaporative and osmotic stimuli to be transmitted through the dentin to the pulp, which is then sensed as sharp pain in the nerve fibers. Dental caries entail the loss of enamel/cementum,

7

typically followed by enzymatic lysis of the underlying tissue, then cavity formation that can penetrate the enamel, dentin and may reach the pulp, ultimately leading to tissue necrosis.

[0004] There is a need for oral care compositions that effectively reduce the development or progression of oral disease, preferably containing an active ingredient that functions to diminish the effects of oral disease by preventing or reducing multiple etiological factors that contribute to and/or exacerbate oral disease. There is a continuing interest in the oral care field for oral care compositions that improve the treatment of both plaque and tartar formation. Furthermore, it is desirable to have oral care compositions that provide multiple treatment benefits, such as those oral compositions that also reduce dentinal sensitivity, caries formation, and/or inflammation in the oral cavity.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

[0005] In certain embodiments, the invention is directed to a method of treating an oral surface having dental sensitivity comprising contacting the oral surface with an oral composition comprising an active ingredient comprising a zinc citrate agent and a potassium salt.

[0006] In certain embodiments, the present invention is directed to a method of reducing astringency comprising contacting the oral surface with an oral composition comprising an active ingredient comprising a zinc citrate agent and a potassium salt.

[0007] In certain embodiments, the present invention is directed to a method of reducing formation of plaque or tartar, caries or malodor comprising contacting the oral surface with an oral composition comprising an active ingredient comprising a zinc citrate agent and a potassium salt.

[0008] In certain embodiments, the present invention is directed to a method of treating inflammation in an oral tissue comprising: contacting the inflamed oral tissue with an oral composition comprising an active ingredient comprising a zinc citrate agent and a tocopherol agent.



[0009] In certain embodiments, the present invention is directed to an anti-plaque and desensitizing oral composition comprising:

an active ingredient comprising a zinc citrate agent and a potassium citrate agent; and

a copolymer of maleic anhydride and polyvinyl methyl ether and a polyphosphate.

[0010] In certain embodiments, the present invention is directed to an oral composition comprising:

an oral care active ingredient comprising a zinc citrate agent and a tocopherol agent, wherein the tocopherol agent comprises at least one compound chosen from tocol (2-methyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol), α -tocopherol ((+)-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol), β -tocopherol ((+)-2,5,8-trimethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol), γ -tocopherol ((+)-2,7,8-trimethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol), δ -tocopherol ((+)-8-methyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol), α -tocotrienol (2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyl-3,7,11-tridecatrienyl)-6-chromanol), β -tocotrienol (2,5,8-trimethyl-2-(4,8,12-trimethyl-3,7,11-tridecatrienyl)-6-chromanol) or derivatives or mixtures thereof.

[0011] In certain embodiments, the present invention is directed to an oral composition comprising a zinc salt, a linear polyphosphate salt having an average chain length of 3 or less, and at least one of a potassium salt or a vitamin.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0012] As used throughout the present disclosure, ranges are a shorthand for describing each and every value that is within the range. Any value within the range can be selected as the terminus of the range. In addition, all references cited in the present disclosure are hereby incorporated by reference in their entireties. Where there is a conflict between a definition in the present disclosure and that of a cited reference, the present disclosure controls.

[0013] In various embodiments, the present invention provides methods of treating an oral cavity having an oral surface, and oral compositions comprising an

9

active ingredient comprising a zinc ion source.

[0014] In certain embodiments, the oral compositions reduce formation of at least one of plaque and tartar, or both, on the oral surface. In certain embodiments, the oral composition reduces or mitigates gingivitis or periodontitis for patients presenting symptoms of such a disease. In certain embodiments, the oral compositions reduce sensitivity in an oral surface, for example, a tooth having dentinal sensitivity. In other embodiments, the methods and oral compositions reduce inflammation of oral surfaces, *e.g.*, oral tissues.

[0015] As used herein, an "oral surface" includes the hard and soft tissues of the oral cavity. As used herein, "hard tissues" refers to tissues such as the teeth and periodontal support in an oral cavity, such as that of a mammal. "Soft tissues" refers to tissues such as the gums, the tongue, the surfaces of the buccal cavity and the like. For example, dentinal sensitivity is typically associated with hard tissue, *i.e.*, a tooth, in particular, dentin tissue in the root region covered by cementum and/or dentin in the crown region of a tooth is covered by enamel. In various embodiments, the methods and compositions of the present invention treat various oral surfaces in the oral cavity, and can include treatment of both hard and soft tissues simultaneously, for example, reducing inflammation in soft tissues and preventing plaque, tartar, caries and/or sensitivity in the hard tissues.

[0016] In various embodiments, the present oral compositions treat and/or inhibit various oral inflammatory conditions, such as gingivitis, periodontitis, oral lichen planus, Sjögren's syndrome, and the like. The oral compositions can be present in various different forms, including a dentifrice, paste, gel, medicament, powder, mouthrinse, mouthwash, tooth hardener, oral film, slurry, injectable solution, and lozenge, as well as any other form of oral care compositions known in the art.

[0017] In various embodiments, the oral composition comprises an active ingredient that comprises a zinc ion source. Exemplary suitable zinc ion sources for use in the present embodiments include zinc salts such as, *e.g.*, zinc citrate, sodium zinc citrate, zinc acetate, zinc gluconate, zinc glycinate, zinc oxide, zinc sulfate, zinc

10

bacitracin, zinc tribromosalicylanilide, zinc carbonate, zinc fluoride, zinc formate, zinc lactate, zinc oleate, zinc peroxide, zinc phosphate, zinc pyrophosphate, zinc silicate, zinc stearate, zinc tannate, zinc oxalate, zinc chloride or mixtures thereof.

[0018] In a particular embodiment, the zinc ion source is a zinc citrate agent. As used herein, the term "agent" refers to a composition that delivers an active compound having the desired biological, physiological, chemical and/or mechanical effects. An agent may include precursors of the active compound that form the active compound *in vivo* or the agent may comprise the active compound and/or homologues, analogues, or derivatives thereof. The agents can contain active compounds that are natural or synthetic. As appreciated by one of skill in the art, the agent may further comprise other components that do not detract from the efficacy of the active compound, for example, buffers, diluents, and impurities may be present in the agent.

[0019] In the context of the various embodiments, zinc citrate is useful as an active ingredient because it is particularly efficacious as an antibacterial, antiplaque, antitartar, and antimalodor active agent. It is believed that in addition to providing zinc ions *in vivo*, the citrate anion in particular contributes to the anti-bacterial efficacy of active ingredient, and as such is particularly efficacious in oral care compositions.

[0020] Thus, the zinc citrate agent can include a zinc citrate active compound having a general formula of $\text{Zn}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$. Zinc citrate can be provided in an analogous hydrated form, for example, it is commonly available as zinc citrate trihydrate $\text{Zn}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ or zinc citrate dihydrate $\text{Zn}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Also, zinc citrate is sometimes provided as sodium zinc citrate $\text{Na}_2\text{Zn}_2(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$. Zinc citrate active compound can be provided in an oral composition in several ways; for example, it can be formed from the precursors citric acid and zinc chloride, zinc carbonate, or other common zinc salts that combine with the citric acid to form the desired zinc citrate compound.

[0021] In certain embodiments, the invention provides oral compositions that treat an oral surface having dentinal sensitivity. Dentinal sensitivity (also known as dentin hypersensitivity) typically occurs where protective enamel or cementum

11

covering dentin of a tooth is lost. For example, a breach of the cementum typically occurs when there is gingival tissue recession that permits exposure of the cementum to the oral cavity, thus making the cementum susceptible to dissolution. Dentinal sensitivity often causes pain when the exposed area of the tooth (*i.e.*, dentin) comes into contact with cold or hot temperatures, high concentrations of acid or sugars, or metals. Various methods of reducing dental sensitivity have been employed. It is generally recognized that an effective treatment for treating dentinal sensitivity is the effective and regular removal of plaque. The frequent and regular removal of plaque allows remineralization of the exposed dentinal tubules from salivary minerals, thus alleviating much of the underlying cause of pain. However, this method of treatment is not always an effective course of treatment in and of itself, as it is often not rapid enough to alleviate pain, or the plaque removal regimen is too rigorous or ineffective for a subject experiencing dentinal sensitivity.

[0022] Often, treatment for dentinal sensitivity entails application of an active ingredient comprising a desensitizing agent via an oral composition, such as a dentifrice or medicament. The use of desensitizing agents in oral compositions is known, including by way of example, active ingredients such as stannous and sodium fluoride, potassium, lithium or sodium nitrate, sodium fluoride, sodium monofluorophosphate, strontium chloride, potassium tartrate, potassium chloride, potassium sulfate, sodium and potassium citrate, and mixtures thereof.

[0023] In certain embodiments, the oral composition comprises an active ingredient that comprises a desensitizing active agent in addition to the zinc citrate agent. In such oral compositions, the treatment may reduce sensitivity of the oral surface, preferably that of the teeth. By reducing sensitivity, it is meant that pain and/or discomfort associated with the dentinal sensitivity is noticeably reduced and preferably is eliminated such that the user has little or no perception of pain and/or discomfort. In certain embodiments, the desensitizing agent comprises an alkali metal or alkaline earth metal cation complexed with a citrate anion. The alkali earth metal or alkaline earth metal citrate agents may include, for example, potassium or sodium

12

citrate compounds.

[0024] In certain embodiments, a potassium citrate agent is used as a desensitizing agent in the oral compositions. The potassium citrate compound has a general formula of $K_3C_6H_5O_7$, which can also be hydrated. While not limiting to the present invention, it is believed that alkali metal cations of citrate anions, in particular potassium cations, chemically interfere with the transmission of pain signals generated by the pulpal nerve fibers of the exposed tubules. Further, as described above, the citrate anion is believed to contribute to the anti-bacterial efficacy of the overall active ingredient, thus reducing the formation of plaque and tartar, *inter alia*, which when unabated can further contribute to the underlying etiology of dentin hypersensitivity, namely erosion of the mineralized layer over dentin.

[0025] In various embodiments, the oral compositions may further comprise one or more additional desensitizing agents. In certain embodiments, such additional desensitizing agents (in addition to a potassium citrate agent) may include compounds known in the art, including those described above. In certain embodiments, the active ingredient comprises a potassium citrate agent and a second desensitizing agent chosen from potassium tartrate, potassium chloride, potassium sulfate, potassium nitrate, sodium nitrate, sodium citrate or mixtures thereof.

[0026] In certain embodiments, the oral compositions comprise a zinc citrate agent and a potassium citrate agent, where the ratio of the zinc citrate agent to the potassium citrate agent is about 1:1 to about 1:5. In some embodiments the ratio of the zinc citrate to the potassium citrate agent is about 1:2 to about 1:3.

[0027] In various embodiments, the oral composition comprises an active ingredient where the zinc citrate agent is present in an amount of about 0.001% to about 5% by weight of the oral composition, about 0.01 to about 3%, about 0.1 to about 3%, or about 1 to about 2% by weight of the oral composition.

[0028] In various embodiments, the potassium citrate agent is present in an amount of about 0.001 % to about 10% by weight of the oral composition, about 0.1% to about 7%, about 4 % to about 6 %, or about 5.5% by weight of the oral composition.

13

[0029] In various embodiments, a method of treating an oral surface having dentinal sensitivity comprises contacting such a surface with an oral composition comprising an active ingredient comprising a zinc citrate agent and a potassium citrate agent. The particularly efficacious combination of the zinc citrate agent and the potassium citrate agent provides improved methods of treatment for sensitive teeth. For example, the contacting of the oral composition with the oral surface may reduce not only the sensitivity of the oral surface, but also formation of plaque and/or tartar on the oral surfaces, which are believed to contribute to the conditions that cause and/or exacerbate dentinal sensitivity.

[0030] Likewise, the combination of the zinc citrate agent and the potassium citrate agent in certain embodiments of the invention may result in an oral composition having less astringency. Oral compositions comprising a zinc ion source as an active ingredient are known to be highly astringent. To provide aesthetically desirable oral compositions, reduction and/or masking of such astringent properties is preferred. Further, in accordance with certain embodiments, as the amount of citrate anion concentration remains the same (contributed by both the potassium citrate and the zinc citrate), the anti-bacterial efficacy remains of a similar level when compared to a comparative composition comprising solely the zinc citrate. As such, the relative concentration of zinc cations can be lower, thus reducing the astringency of the composition while still maintaining desired antibacterial and desensitizing efficacy.

[0031] Further, in accordance with certain embodiments, the oral compositions comprising the zinc ion source, for example, a zinc citrate agent, may further comprise certain components that reduce the astringency of the composition. Such components include a polyphosphate compound and/or a synthetic anionic linear carboxylate polymer. Methods of reducing astringency with these components are discussed in U.S. Patent No. 5,000,944 to Prencipe et al. and WO 02/45678 to Hoic et al.

[0032] The astringency of fully or partially soluble zinc salts, such as zinc citrate and the like, is believed to be reduced by the formation of a complex of the polyphosphate compound with zinc ions. Further, the complex can further include a

14

polycarboxylate polymer, as will be described in more detail below. In oral compositions, the polyphosphates are disclosed to provide benefits including tartar inhibition, as well as the reduction of aesthetic negatives like astringency associated with zinc. A linear molecularly dehydrated polyphosphate compound useful in the present invention generally comprises two or more condensed phosphate molecules. Cyclic polyphosphates are generally referred to as metaphosphates. The number of phosphorus atoms in the condensed phosphate molecules can range from two (generally referred to as a pyrophosphate) to infinity (*i.e.*, polyphosphates). Polyphosphate salts are generally employed in the form of their wholly or partially neutralized water soluble alkali metal (*e.g.*, potassium, sodium or ammonium salts, and any mixtures thereof). Examples of suitable polyphosphate compounds include as sodium or potassium tripolyphosphates, sodium and potassium hexametaphosphates, disodium dihydrogen pyrophosphate, tetrasodium pyrophosphate, and tetrapotassium pyrophosphate in their unhydrated as well as hydrated forms.

[0033] It is believed that a zinc/polyphosphate complex, *e.g.*, zinc/pyrophosphate; zinc/tripolyphosphate; and zinc/hexametaphosphate complexes provide a combined antitartar activity that is more effective than either of the individual active ingredient agents alone (*i.e.*, Zn^{+2} and $P_2O_7^{-4}$ (pyrophosphate) ions). A range of polyphosphate ion to zinc ion in a molar ratio is, in various embodiments, about 1:1 to about 5:1, or about 2:1 to about 5:1. In various embodiments, the polyphosphate compound is optionally present in an amount of about 0.01 to about 5%, about 1 to about 4%, a about 1.5 to about 3%, or about 2 to 2.5% by weight of the oral composition. In certain embodiments, the polyphosphate compound comprises tetrapotassium pyrophosphate (TKPP). In some embodiments, the TKPP is present in an amount of about 2 to about 3% by weight of the oral composition, for example about 2.5%.

[0034] Synthetic anionic linear polycarboxylates can complex with the zinc and polyphosphate compound complex, and are also known as efficacy enhancing agents for certain oral care active ingredients, including antibacterial, anti-tartar or other active agents within the oral composition. Such anionic polycarboxylates are generally

employed in the form of their free acids, or partially neutralized or fully neutralized water soluble alkali metal (*e.g.*, potassium and preferably sodium) or ammonium salts. The terms "synthetic" and "linear" exclude known thickening or gelling agents comprising carboxymethylcellulose and other derivatives of cellulose and natural gums, and carbopols having reduced solubility due to cross-linkages.

[0035] Preferred copolymers are 1:4 to 4:1 copolymers of maleic anhydride or acid with another polymerizable ethylenically unsaturated monomer, preferably methyl vinyl ether (methoxyethylene) having a molecular weight (M.W.) of about 30,000 to about 5,000,000. One useful copolymer is methylvinylether/maleic anhydride.

Examples of these copolymers are available from ISP Corporation under the trade name GANTREZ®, *e.g.*, AN 139 (M.W. 1,100,000), AN 119 (M.W. 200,000); S-97

Pharmaceutical Grade (M.W. 1,500,000), AN 169 (M.W. 2,000,000), and AN 179 (M.W. 2,400,000); wherein the preferred copolymer is S-97 Pharmaceutical Grade (M.W. 1,500,000). In various embodiments, a synthetic anionic polycarboxylate is included in the oral composition in an amount of about 0.001 to about 5 weight %, about 0.1 to about 2.0 weight %, or about 1.5 by weight %.

[0036] In certain embodiments, a method is provided for treating inflammation in oral tissue. In particular, the oral composition preferably reduces inflammation of the oral tissue by reducing one or more mediators of inflammation. Inflammation of the oral tissue generally refers to a localized protective response elicited by injury or destruction of tissues, which serves to destroy, dilute, or sequester both the injurious agent and the injured tissue. In the acute form, it is characterized by pain, heat, redness, swelling, and loss of function, as where chronic inflammation is a slow process that is primarily characterized by the formation of new connective tissue. Chronic inflammation is often a continuation of acute inflammation or a prolonged low-grade form of inflammation (such as that associated with periodontitis or gingivitis) and usually causes permanent tissue damage. Histologically, inflammation involves a complex series of events, including dilation of arterioles, capillaries, and venules, with increased permeability and blood flow; exudation of fluids, including plasma proteins,

and leukocytic migration into the inflammatory locus. Inflammation corresponds to enhanced levels of pro-inflammatory cellular mediators (substances that are released from cells), for example, as the result of the interaction of an antigen with an antibody or by the action of antigen with a sensitized lymphocyte.

[0037] Cytokines are non-antibody proteins that are released by one cell population on contact with a specific antigen and act as intercellular mediators to elicit a response of a mammal's immune system. "Interleukin" is a term for a group of multifunctional cytokines that are produced by a variety of lymphoid and nonlymphoid cells. Examples of interleukin compounds generated by gingival fibroblasts include interleukin-1 β , interleukin-6, and interleukin-8. Certain interleukin compounds appear to stimulate production of arachidonic acid metabolites, such as prostaglandins, leukotrienes, and thromboxanes, which are produced through the cyclooxygenase or lipoxygenase enzyme pathways. These metabolites have been implicated as the prime mediators in gingivitis, periodontitis, osteomyelitis and other inflammatory diseases.

[0038] Leukotrienes in particular appear to activate osteoclasts and inhibitors of osteoblast activity and promote bone resorption associated with periodontitis. Prostaglandins are localized and potent mediators of numerous different physiologic processes and their production can be triggered by specific interleukin compounds. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) is a cytokine produced by leukocytes during infection, and appears to have a significant role in bone resorption during osteomyelitis. TNF- α appears to regulate bone resorption in a different manner from arachidonic acid metabolites (such as prostaglandin E2 (PGE₂) and leukotrienes).

[0039] Likewise, oral care anti-inflammatory active ingredients can also play a role in reducing or scavenging reactive oxide species within the oral cavity. Reactive oxygen species (ROS) are also proinflammatory mediators that are typically highly reactive products produced during various biochemical processes, and include superoxide anions (O₂⁻), hydrogen peroxide (H₂O₂), and hydroxyl radicals ($\cdot$ OH). The formation of ROS can occur as part of many cellular processes including mitochondrial respiration, immune cell responses, cell injury, heat, radiation of many origins, from

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

[0040] The suppression of one or more of the above described proinflammatory mediators prevents and/or treats tissue damage and/or tissue loss when the tissue is inflamed. Thus, preferred oral care active ingredients useful for oral compositions may serve as anti-inflammatory agents that suppress or reduce one or more mediators of inflammation. In certain embodiments, the contacting of the oral composition with the inflamed oral tissue further reduces formation of plaque and/or tartar on an oral surface. Thus, a method of treating inflammation in an oral tissue comprises contacting an oral composition having an active ingredient that comprises a tocopherol agent. In certain embodiments, the active ingredient further comprises a zinc citrate agent as described above. The tocopherol agent of the active ingredient may reduce and/or suppress the production of one or more proinflammatory mediators to reduce inflammation in oral tissue.

[0041] As used herein, a "tocopherol agent" refers to any tocopherol compound deriving from a family of structurally similar 6-chromanol derivatives, enantiomers, racemates, or other analogues, including synthetic and naturally derived compounds. Such compounds include α -tocopherol ((+)-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol), β -tocopherol ((+)-2,5,8-trimethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol), γ -tocopherol ((+)-2,7,8-trimethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol), δ -tocopherol ((+)-8-methyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol), α -tocotrienol (2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyl-3,7,11-tridecatrienyl)-6-chromanol), β -tocotrienol (2,5,8-trimethyl-2-(4,8,12-trimethyl-3,7,11-tridecatrienyl)-6-chromanol), and tocol (2-methyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol). Generally, "Vitamin E" refers to biologically active compounds of the tocopherol family and can encompass a mixture of any two or more tocopherol and/or

18

tocotrienol compounds listed above. Further, the tocopherol agent can comprise esterified and non-esterified forms of Vitamin E, for example, Vitamin E acetate ((+)-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chroman-ol-acetate) or d-Vitamin E acetate (2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chroman-ol-acetate) both of which are derivatives of α -tocopheryl. While α -tocopherol is generally recognized as the most active form of Vitamin E, and is suitable for use in the present invention, in some embodiments, a mixture of different tocopherol family compounds is particularly efficacious.

[0042] In certain embodiments, an oral composition comprises a tocopherol agent that comprises at least two distinct compounds of the tocopherol family. Thus in certain embodiments, an active ingredient comprises at least two distinct tocopherol compounds chosen from tocol, α -tocopherol, β -tocopherol, γ -tocopherol, δ -tocopherol, α -tocotrienol, β -tocotrienol or derivatives or mixtures thereof. In other embodiments, the tocopherol agent comprises at least two compounds chosen from α -tocopherol, β -tocopherol, γ -tocopherol or δ -tocopherol. One such product is commercially available from Riken Vitamin Co., Ltd. (Tokyo, Japan) as a mixed tocopherol product that contains both synthetic and natural α , β , γ , and δ -tocopherol compounds. In other embodiments, the tocopherol agent comprises a mixture of α -tocopherol and γ -tocopherol. A mixture of tocopherol compounds is particularly efficacious as an anti-inflammatory agent. For example, a mixture of α and γ -tocopherol compounds has been found to be particularly efficacious as an oral care anti-inflammatory active ingredient, including high uptake into inflamed oral tissues, which has not previously been observed.

[0043] The tocopherol agent comprising the tocopherol compounds can be present in the oral compositions in an amount of about 0.001% to about 5%, for example about 0.1% to about 2.5% or about 0.2% to about 1% by weight of the total composition. For example, in various embodiments where the tocopherol agent comprises mixtures of tocopherols, such as at least two distinct tocopherol compounds, e.g., α and γ -tocopherols, each respective tocopherol compound is present in an amount of about

19

0.1% to about 1%, about 0.2% to about 0.75%, or about 0.3% to about 0.6% by weight of the oral composition.

[0044] Additional optional oral care compounds that can be included as active ingredients in any of the oral compositions described above include, for example, additional antibacterial agents, whitening agents, additional anti-caries and tartar control agents, periodontal actives, abrasives, breath freshening agents, malodor control agents, tooth desensitizers, salivary stimulants, whitening agents and combinations thereof. Any given material may serve multiple purposes within two or more of such categories of actives. Exemplary actives among those useful herein are disclosed in U.S. Patent Nos. 4,894,220 to Nabi, et al., 5,288,480 to Gaffar, et al., U.S. Patent Publication No. 2003/0206874 to Doyle et al., as well as in U.S. Patent No. 6,290,933 to Durga et al., and U.S. Patent No. 6,685,921 to Lawlor.

[0045] Actives useful herein are optionally present in the oral compositions in safe and effective amounts. A "safe and effective" amount in the present context is an amount sufficient to provide a desired benefit, for example a therapeutic, prophylactic, nutritive or cosmetic effect, when the composition is used repeatedly as described herein, without undue side effects such as toxicity, irritation or allergic reaction, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio. Such a safe and effective amount will usually, but not necessarily, fall within ranges approved by appropriate regulatory agencies. A safe and effective amount may depend on the particular benefit desired or condition being treated or sought to be prevented, the particular subject using, or being administered, the composition, the frequency and duration of use, *etc.* Actives are typically present in a total amount of about 0.01% to about 80%, for example about 0.05% to about 60%, about 0.1% to about 50%, or about 0.5% to about 40%, by weight of the composition.

[0046] Specifically, useful additional oral care compounds include, *e.g.*, non-ionic antibacterial agents, including phenolic and bisphenolic compounds, such as, *e.g.*, halogenated diphenyl ethers, including triclosan (2,4,4'-trichloro-2'-hydroxy-diphenylether, triclocarban (3,4,4-trichlorocarbanilide), as well as 2-phenoxyethanol,

benzoate esters, and carbanilides. Such additional antibacterial agents can be present in the oral care composition in an amount of about 0.01 to about 5% by weight of the oral composition. Useful anti-tartar agents in addition to the zinc ion sources and polyphosphates described above include tin ion sources, such as such as stannous fluoride, stannous chloride, and stannous pyrophosphate.

[0047] In some embodiments, the active ingredient may comprise a source of fluoride ions or fluorine-providing component, as anti-caries and/or anti-tartar agents, in amount sufficient to supply about 25 ppm to 5,000 ppm of fluoride ions. Fluoride ion sources comprise inorganic fluoride salts, such as soluble alkali metal salts; for example: sodium fluoride, potassium fluoride, sodium monofluorophosphate, sodium fluorosilicate, ammonium fluoro silicate, amine fluorides, including olaflur (N'-octadecyltrimethylenediamine-N,N,N'-tris(2-ethanol)-dihydrofluoride), as well as tin fluorides, such as stannous fluoride.

[0048] The oral composition may optionally comprise a nutrient such as a vitamin, mineral, anti-oxidant, and/or amino acid active compound. Useful nutrients include without limitation, vitamins including sources of vitamin C, including ascorbic acid; carotenoids, including retinol (vitamin A), retinal, retinoic acid, α -carotene, β -carotene, γ -carotene, δ -carotene, lutein, lycopene, lycophyll, lycoxanthin, rhodoxanthin, astaxanthin and cryptoxanthin; sources of B vitamins, including thiamine (vitamin B₁), riboflavin (vitamin B₂), nicotinamide and nicotinic acid (both referred to as niacin), pantothenic acid (vitamin B₅), pantothenol, pyridoxine (vitamin B₆), pyridoxal, pyridoxamine, folic acid, dihydrofolic acid, cyanocobalamin (vitamin B₁₂) and biotin; bioflavonoids, including rutin, hesperetin, hesperidin, eriodictyol, quercetin, quercetagenin and quercetagenin; quinone-type enzyme cofactors, including ubiquinone (coenzyme Q₁₀), pyrroloquinoline quinone (PQQ), paraaminobenzoic acid; sources of α -lipoic acid; sources of vitamin D, including calciferol and cholecalciferol; salts, esters (including phosphate, acetate and long-chain, e.g., linoleate and palmitate, esters), isomers, enantiomers, racemates and tautomers of the above. Nutritional supplements include amino acids (such as L-tryptophane, L-lysine, methionine, threonine,

2

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

[0049] The nutrient component can be a multivitamin complex comprising, in addition to a tocopherol agent, a plurality of vitamin/vitaminoids chosen from: (a) sources of vitamin C; (b) carotenoids; (c) sources of B vitamins; (d) bioflavonoids; (e) quinone-type enzyme cofactors; (f) sources of α -lipoic acid; or (g) sources of vitamin D.

[0050] In certain embodiments where the active ingredient comprises a tocopherol agent, the active ingredient may also comprise pantothenic acid/pantothenol (vitamin B₅) or orally acceptable salts or esters thereof. The total concentration of sources of vitamin B₅ in an oral composition may be, in various embodiments, about 0.005% to about 1%, about 0.01% to about 0.5%, about 0.03% to about 0.1%, or about 0.05%.

[0051] In certain embodiments, the present invention is directed to an oral composition comprising a zinc salt, a linear polyphosphate salt having an average chain length of 3 or less, and at least one of a potassium salt or a vitamin. The vitamin may be any vitamin known in the art, including those enumerated in the present disclosure, and the potassium salt may be any potassium salt known in the art, including those enumerated in the present disclosure. In certain embodiments, the linear polyphosphate salt is pyrophosphate, a tripolyphosphate or a tetrapolyphosphate.

[0052] The oral compositions may be provided in an orally acceptable carrier or vehicle. The carrier can be a liquid, semi-solid, or solid phase, in the form of a mouth rinse, dentifrice (including toothpastes, toothpowders, and prophylaxis pastes), confectionaries (including lozenges, and gum), medicament, film, or any other form known to one of skill in the art. Selection of specific carrier components is dependant on the desired product form.

[0053] In various embodiments, the oral composition has an orally acceptable vehicle that has a pH of about 6 to 10, or about 7 to 9. This particularly desirable in embodiments where the oral composition comprises components to reduce the

astringency of the zinc citrate agent as described previously above, such as the polyphosphate compound. A lowering of the pH to less than about 6 can potentially result in precipitation of the zinc citrate, particularly when it is complexed with either the polyphosphate salt and/or the polycarboxylate polymer. Certain components serve to raise the pH of the oral composition. Such compounds include conventional buffers and salts, as well as chemicals such as the anionic linear polycarboxylates (described above) and polyacrylates such as those available from B.F. Goodrich of Cleveland, OH sold under the tradename CARBOPOL® have been observed to raise pH when present in oral compositions.

[0054] Conventional ingredients can be used to form the carriers listed above. The oral compositions may include other materials in addition to those components previously described, including for example, surface active agents, such as surfactants, emulsifiers, and foam modulators, viscosity modifiers and thickeners, humectants, diluents, additional pH modifying agents, emollients, moisturizers, mouth feel agents, sweetening agents, flavor agents, colorants, preservatives, solvents, such as water and combinations thereof. Any given material may serve multiple purposes within two or more of such categories of materials. Preferably, such carrier materials are selected for compatibility and stability with all of the constituents of the active ingredient.

[0055] Useful surface active agents are disclosed in the patent references referenced and discussed above, including in U.S. Patent No. 4,894,220. Surface active agents generally are an important aspect of the oral composition, as they can function as surfactants, emulsifiers foam modulators, and/or active ingredient dispersion agents. Thus, their selection for compatibility with the active ingredient constituents is important. For example, in embodiments where the oral composition has an active ingredient comprising a cationic antibacterial agent, it is preferred that the carrier comprises surfactants that are not strongly anionic, as such anionic compounds can bind to the cationic active ingredient potentially reducing its bioavailability.

[0056] Suitable surface active agents are those that are reasonably stable and foam throughout a wide pH range. These compounds are known in the art, and

include non-soap anionic (e.g., sodium lauryl sulfate (SLS), N-myristoyl, and N-palmitoyl sarcosine), nonionic (e.g., Polysorbate 20 (polyoxyethylene 20 sorbitan monolaurate, TWEEN® 20) and Polysorbate 80 (polyoxyethylene 20 sorbitan mono-oleate, TWEEN® 80), Poloxamer 407, available under the trade name PLURONIC® F127 from BASF Corporation), cationic, zwitterionic (e.g., cocoamidopropyl betaine and lauramido propyl betaine), and amphoteric organic synthetic detergents. In various embodiments, one or more surface active agents are present in the oral composition in the range of about 0.001% to about 5%, or about 0.5% to about 2.5%. In embodiments where the oral composition comprises an active ingredient comprising lipophilic active compound(s), the amount of surface active agent is increased to enable sufficient emulsification of the active ingredients within the carrier of the oral composition. The carrier is typically aqueous. For example, in embodiments where the tocopherol agent is present in an aqueous carrier, the amount of surface active agent (such as SLS) present may be present at about 1 to about 3% by weight of the oral composition, for example at about 1.5%.

[0057] In embodiments where the oral composition is in the form of a mouthrinse, an exemplary carrier is substantially liquid. The term "mouthrinse" includes mouthwashes, sprays and the like. In such a preparation the orally acceptable carrier typically has an aqueous phase comprising either water, or a water and alcohol mixture. Further, in various embodiments, the oral carrier typically contains a humectant, surfactant, and a pH buffering agent.

[0058] The oral composition may optionally comprise a flavoring agent. Exemplary flavoring substances are known to a skilled artisan, and may be present in certain embodiments at a concentration of about 0.05% by weight to about 5% by weight.

[0059] In embodiments where an oral composition is in the form of a confectionary, an exemplary carrier may be substantially solid or semi-solid. Confectionary carriers are known in the art. For a lozenge, the carrier typically comprises a lozenge base material (for example, comprising a non-cariogenic polyol

24

and/or starch/sugar derivative), an emulsifier, a lubricant, a flavoring agent, a thickener, and optionally a coating material. Chewing gum carriers generally have a chewing gum base, one or more plasticizing agents, a sweetening agent, and a flavoring agent.

[0060] In embodiments where an oral composition is in the form of a film, an exemplary carrier is substantially solid or semi-solid. Generally, such film carriers comprise a water soluble or dispersible film forming agent, such as a hydrophilic polymer. Optionally, the film carrier may also comprise hydrophobic film forming polymers, either as a removable backing layer, or mixed with a hydrophilic film forming polymer. Film carriers optionally comprise plasticizers, surface active agents, fillers, bulking agents, and viscosity modifying agents.

[0061] In embodiments where an oral composition is in the form of a dentifrice, an exemplary carrier is substantially semi-solid or a solid. Dentifrices typically contain surface active agents, humectants, viscosity modifying agents and/or thickeners, abrasives, solvents, such as water, flavoring agents, and sweetening agents.

[0062] In embodiments where an oral composition is in the form of a medicament, such as a non-abrasive gel or ointment that can be applied to the gingival sulcus or margin and can be used in conjunction with wound dressings, gauze, films, and the like. Such gels may include both aqueous and non-aqueous gels. Aqueous gels generally comprise a polymer base, a thickener, a humectant, a flavoring agent, a sweetening agent, and a solvent, typically including water.

[0063] In various embodiments, the methods of the invention promote oral health in an oral cavity and treat plaque on an oral surface of a mammalian subject. In one embodiment, a method of providing one or more oral health benefits to an oral cavity of a mammalian subject entails preparing an oral composition as described herein, where an active ingredient comprises a zinc citrate agent and a second agent. The second agent is optionally potassium citrate or a tocopherol agent. The prepared oral composition is contacted with an oral surface within an oral cavity. The oral composition containing the active ingredient may provide multiple oral health benefits,

25

such as anti-gingivitis, anti-periodontitis, anti-caries, anti-tartar, anti-inflammatory, analgesic, anti-aging, and breath freshening.

[0064] Thus, any of the various embodiments of the oral care composition described above are contacted with or applied regularly to an oral surface, preferably at least one time a day, more preferably on multiple days in a week, and most preferably on a long-term daily basis.

[0065] The oral composition of the present invention can be made by any of the methods known in the art for combining ingredients to make oral care compositions. Examples of methods that can be used are set forth in: U.S. Patent No. 6,403,059 to Martin et al., Clinical Pharmacology for Dental Professionals (Mosby-Year Book, Inc., 3rd ed. 1989); Mosby's Dental Hygiene: Concepts, Cases and Competencies, (Daniel Daniel, S., and Harfst, S., eds., Elsevier Science Health Science Div. 2002) and Ernest W. Flick, Cosmetic and Toiletry Formulations, 2nd ed.), the contents of each which are incorporated herein by reference.

[0066] Dentifrices are typically prepared by adding various salts (including zinc and fluoride salts, when included in the composition), and sweeteners (*e.g.*, saccharin), and any water-soluble oral care active ingredient compounds to water, where it is mixed. Into another container, all humectants, gums, and polymers are added together. The water based mixture described above is added to the container with the humectants, gums, and polymers. The combined ingredients are optionally heated to a temperature of greater than about 40°C, for example from about 60°C to about 70°C, to disperse the gums and polymers. The heated mixture is then cooled to less than approximately 38°C (about 100°F). The mixture is then combined with abrasives, where it is mixed at high speed under a vacuum for about 15 to about 20 minutes. Any lipophilic active ingredients are admixed into flavor oil (and/or alcohol). This mixture is admixed to the water based mixture above, where it is mixed under high speed and vacuum until sufficiently dispersed. The surfactant(s) are added and the mixture is again mixed to disperse.

[0067] In certain embodiments, a method of making an oral composition

26

comprises adding an additional active compound as part of the active ingredient to the one or more carrier ingredients prior to admixing. In other embodiments, such additional oral care active ingredients are added with lipophilic ingredients to the homogenous mixture. Whether additional oral care actives are added to the one or more carrier ingredients prior to admixing them to form a homogenous mixture, or added to the mixture with the lipophilic components after admixing, is dependent upon the nature of the additional active ingredient (for example, whether it can withstand heating to greater than or equal to about 40 °C and whether it is hydrophobic, hydrophilic, anionic, cationic, or non-ionic). One of skill in the art can readily determine the appropriate point in the method of making the oral composition to add the active ingredients, based upon these considerations. For example, in certain embodiments, where the oral care active ingredient comprises a source of soluble zinc ions and fluoride ions, the soluble zinc salts and/or fluoride salts can be added to the one or more carrier ingredients prior to the admixing because they are substantially soluble in water.

[0068] The present invention is further illustrated through the following non-limiting example(s).

Example 1

Dentifrice compositions of the present invention are made by combining the following ingredients:

INGREDIENTS	DENTIFRICE 1	DENTIFRICE 2	DENTIFRICE 3
Sorbitol (70% aqueous solution)	10-20	55-65	15-30
Synthetic Precipitated	15-23	24-30	---
Hydrated Silica	---	---	10-18
Polyethylene Glycol 600	1-5	1-5	1-5
Glycerin	10-15	---	8-12
GANTREZ®	1-2	---	1-2
Sodium Lauryl Sulfate	1-2	1-2	1-2
Tetrasodium Pyrophosphate	2-3	0.1-2	2-3
Xanthan Gum	---	---	0.01-1
Sodium Sulfate	0.1-2	---	0.01-1

27

Sodium Hydroxide	0.1-2	---	---
Sodium CMC	0.5-3	0.5-3	0.1-3
Potassium Hydroxide			0.1-2
Flavor	0.1-3	0.1-3	0.5-3
Color	0.01-2	0.01-2	0.0001-0.01
Titanium Dioxide	0.5-3	---	---
Carrageenan	---	0.1-1	---
Sodium Saccharin	0.01-1	0.01-1	0.01-1
Sodium Fluoride	---	0.01-1	---
Sodium Monofluorophosphate	0.5-2	---	0.5-2
Vitamin E	0.1-1	0.1-2	---
Mixed Tocopherols	----	0.1-2	---
Zinc Citrate	1-5	---	1-5
Potassium Citrate	---	---	3-8
Panthenol (Vitamin B ₅)	0.01-1	---	---
Water	Q.S.	Q.S.	Q.S.

[0069] Dentifrice 1 corresponds to an oral composition comprising active ingredients including a zinc citrate agent, an α -tocopherol agent (Vitamin E), a panthenol (Vitamin B₅) agent, and a fluoride providing source (sodium monofluorophosphate (MFP)), that provides an anti-plaque, anti-tartar, anti-caries, and anti-inflammatory oral composition. Dentifrice 2 comprises an active ingredient comprising at least two tocopherol compounds, namely an α -tocopherol agent (Vitamin E) and a Mixed Tocopherol agent comprising α , β , δ , γ -tocopherol compounds, as well as a fluoride providing source (sodium fluoride). Dentifrice 2 provides anti-inflammatory and anti-caries benefits, *inter alia*. Dentifrice 3 is an oral composition comprising active ingredients including a zinc citrate agent, a potassium citrate agent, and a fluoride source (sodium MFP), which provides a reduction in dentinal sensitivity, an anti-plaque, anti-tartar and anti-caries benefit.

CLAIMS

1. A method of treating an oral surface having dental sensitivity comprising contacting the oral surface with an oral composition comprising an active ingredient comprising a zinc citrate agent and a potassium salt.
2. A method according to claim 1, wherein the potassium salt is a potassium citrate agent.
3. The method according to claim 1, wherein the zinc citrate agent comprises a compound having a general formula of $\text{Zn}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$.
4. The method according to claim 2, wherein the potassium citrate agent comprises a compound having a general formula of $\text{K}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$.
5. The method according to claim 1, wherein the active ingredient further comprises a compound chosen from potassium tartrate, potassium chloride, potassium sulfate, potassium nitrate, sodium nitrate, sodium citrate or mixtures thereof.
6. The method according to claim 1, wherein a ratio of the zinc citrate agent to the potassium salt is about 0.5:1 to about 1:0.5.
7. The method according to claim 1, wherein the zinc citrate agent is present in an amount of about 0.001% to about 5% by weight of the oral composition and the potassium salt is present in an amount of about 0.001 % to about 10% by weight of the oral composition.
8. The method according to claim 1, wherein the oral composition further comprises a copolymer of maleic anhydride and polyvinyl methyl ether.

29

9. The method according to claim 1, wherein the oral composition further comprises a polyphosphate compound.
10. The method according to claim 1, wherein the oral composition further comprises a copolymer of maleic anhydride and polyvinyl methyl ether and a polyphosphate agent.
11. A method of reducing astringency comprising contacting the oral surface with an oral composition comprising an active ingredient comprising a zinc citrate agent and a potassium salt.
12. A method of reducing formation of plaque or tartar, caries or malodor comprising contacting the oral surface with an oral composition comprising an active ingredient comprising a zinc citrate agent and a potassium salt.
13. The method according to claim 1, wherein the oral composition further comprises a non-ionic halogenated diphenyl ether.
14. The method according to claim 1, wherein the oral composition further comprises a tocopherol agent.
15. The method according to claim 1, wherein the oral composition has a pH of about 6 to about 10.
16. The method according to claim 1, wherein the oral composition is in a form of a mouthrinse, a dentifrice, a confectionary, a medicament, or a film.

30

17. A method of treating inflammation in an oral tissue comprising: contacting the inflamed oral tissue with an oral composition comprising an active ingredient comprising a zinc citrate agent and a tocopherol agent.

18. The method according to claim 17, wherein the tocopherol agent comprises a compound chosen from tocol (2-methyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol), α -tocopherol ((+)-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol), β -tocopherol ((+)-2,5,8-trimethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol), γ -tocopherol ((+)-2,7,8-trimethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol), δ -tocopherol ((+)-8-methyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol), α -tocotrienol (2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyl-3,7,11-tridecatrienyl)-6-chromanol), β -tocotrienol (2,5,8-trimethyl-2-(4,8,12-trimethyl-3,7,11-tridecatrienyl)-6-chromanol) or derivatives or mixtures thereof.

19. The method according to claim 17, wherein the tocopherol agent comprises α -tocopherol ((+)-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol), and γ -tocopherol ((+)-2,7,8-trimethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol).

20. The method according to claim 17, wherein the tocopherol agent is present in an amount of about 0.001% to about 5%.

21. An anti-plaque and desensitizing oral composition comprising:
an active ingredient comprising a zinc citrate agent and a potassium citrate agent; and
a copolymer of maleic anhydride and polyvinyl methyl ether and a polyphosphate.

31

22. The composition according to claim 21, wherein the zinc citrate agent comprises a compound having a general nominal formula of $Zn_3(C_6H_5O_7)_2$.
23. The composition according to claim 21, wherein the potassium citrate agent comprises a compound having a general nominal formula of $K_3C_6H_5O_7$.
24. The composition according to claim 21, wherein the active ingredient further comprises a compound chosen from potassium tartrate, potassium chloride, potassium sulfate, potassium nitrate, sodium nitrate, sodium citrate or mixtures thereof.
25. The composition according to claim 21, wherein a ratio of the zinc citrate agent to the potassium citrate agent is about 0.5:1 to about 1:0.5.
26. The composition according to claim 21, wherein the zinc citrate agent is present in an amount of about 0.001% to about 5% by weight of the oral composition and the potassium citrate agent is present in an amount of about 0.001% to about 10% by weight of the oral composition.
27. The composition according to claim 21, wherein the oral composition further comprises a non-ionic halogenated diphenyl ether.
28. The composition according to claim 21, wherein the oral composition is in a form of a mouth rinse, a dentifrice, a confectionary, a medicament, or a film.
29. An oral composition comprising:
an oral care active ingredient comprising a zinc citrate agent and a tocopherol agent, wherein the tocopherol agent comprises at least one compound chosen from tocol (2-methyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chroman-ol), α -tocopherol ((+)-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chroman-ol), β -tocopherol ((+)-

32

2,5,8-trimethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol), γ -tocopherol ((+)-2,7,8-trimethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol), δ -tocopherol ((+)-8-methyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol), α -tocotrienol (2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyl-3,7,11-tridecatrienyl)-6-chromanol), β -tocotrienol (2,5,8-trimethyl-2-(4,8,12-trimethyl-3,7,11-tridecatrienyl)-6-chromanol) or derivatives or mixtures thereof.

30. The composition according to claim 29, wherein the tocopherol agent comprises α -tocopherol ((+)-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol), and γ -tocopherol ((+)-2,7,8-trimethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol).

31. The composition according to claim 29, wherein the tocopherol agent is present in an amount of about 0.001% to about 5%.

32. The composition according to claim 29, wherein the zinc citrate agent is present in an amount of about 0.001% to about 5% and the tocopherol agent is present in an amount of about 0.001% to about 5% by weight of the composition.

33. The composition according to claim 29, wherein the composition further comprises a copolymer of maleic anhydride and polyvinyl methyl ether and a polyphosphate agent for reducing astringency of the zinc citrate agent.

34. The composition according to claim 29, wherein the composition further comprises a non-ionic halogenated diphenyl ether.

35. An oral composition comprising a zinc salt, a linear polyphosphate salt having an average chain length of 3 or less, and at least one of a potassium salt or a vitamin.

32

36. The oral composition according to claim 35, wherein the linear polyphosphate salt is a pyrophosphate.

37. The oral composition according to claim 36, wherein the linear polyphosphate salt is a tripolyphosphate.

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
05 de Julio de 2007 (05.07.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/ 076444 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 8/27 (2006.01) A61K 31/194 (2006.01)
A61K 8/365 (2006.01) A61K 33/30 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/US2006/062499

(22) Fecha de Presentación Internacional:
21 de Diciembre de 2007 (21.12.2006)

(25) Lenguaje de entrega: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
60/752,341 21 de Diciembre de 2006 (21.12.2005) 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): PRENCIPE, Michael [EU/EU]; 39 Spruce
Street, Princeton Junction, NJ 08550 (EU).
FRUGE, Linh [EU/EU]; 230 Bywater Court,
Hillsborough, NJ 08844 (EU). MELLO, Sarita, V.
[EU/EU]; 304 Holland Drive, Somerset, NJ 08873
(EU). GAFFAR, Abdul [EU/EU]; 89 Carter Road,
Princeton, NJ 08540 (EU).

(74) Agente: LIN, Rachel, J.; Colgate-Palmolive Company,
Patent Department, 909 River Road, Piscataway, NJ
08854 (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:

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

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

(54) Título: COMPOSICIONES ORALES MEJORADAS QUE COMPRENDEN AGENTES DE CITRATO DE
ZINC Y/O TOCOFEROL

(57) Resumen: Se proporcionan métodos y composiciones orales para reducir uno o más de placa, sarro,
caries, sensibilidad de la dentina, mal olor y/o inflamación. La composición comprende un ingrediente activo que
comprende una sal de zinc.

25

COMPOSICIONES ORALES MEJORADAS QUE COMPRENDEN AGENTES DE
CITRATO DE ZINC Y/O TOCOFEROL

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5 La presente invención reclama el beneficio de la
Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/752,341
presentada el 21 de diciembre de 2005, la cual es incorporada
en la presente para referencia en su totalidad.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se cree en general que la placa se forma como un
subproducto del crecimiento bacteriano, y comprende una
capa microbiana densa que contiene una masa de
microorganismos embutidos en una matriz de polisacárido
15 que se adhiere a las superficies de los dientes y en el
margen gingival. Las enfermedades periodontales son
trastornos inflamatorios que son el resultado de
interacciones complejas entre patógenos periodontales y la
respuesta del sistema inmune del huésped. La gingivitis es
20 la inflamación o infección de las encías y los huesos
alveolares que soportan los dientes, y generalmente se
cree que la causa son las bacterias en la boca
(particularmente las bacterias asociadas con la formación
de placa) y la respuesta inflamatoria desencadenada por la
25 presencia de bacterias/toxinas de subproductos

bacterianos. La periodontitis es un estado de enfermedad progresivamente empeorado en comparación con la gingivitis, en el cual las encías inflamadas comienzan a retirarse de los dientes, lo cual puede finalmente
5 resultar en la destrucción del hueso y el ligamento periodontal. La inflamación e infección crónica resulta potencialmente en la pérdida subsiguiente de los dientes.

Adicionalmente, las bacterias generan ácidos como productos finales de la degradación bacteriana de
10 carbohidratos fermentables. Estos ácidos pueden disolver la hidroxiapatita, lo cual puede resultar en la pérdida de cemento y/o esmalte conduciendo potencialmente a la formación de caries dental o hipersensibilidad de la dentina. La hipersensibilidad de la dentina puede ocurrir
15 cuando se pierde el esmalte o cemento protector que cubre la dentina, exponiendo de ese modo a los túbulos dentinarios al ambiente oral. Cuando el fluido que llena los túbulos dentinarios estrechos es expuesto a la boca, permite que los estímulos fríos, táctiles, evaporativos y
20 osmóticos sean transmitidos a través de la dentina a la pulpa, lo cual es entonces percibido como un dolor agudo en las fibras nerviosas. La caries dental ocasiona la pérdida de esmalte/ cemento, seguida típicamente por la lisis enzimática del tejido subyacente, entonces la
25 formación de cavidades que pueden penetrar el esmalte, la

dentina y pueden llegar a la pulpa, conduciendo finalmente a la necrosis del tejido.

Existe la necesidad de composiciones para el cuidado oral que reduzcan de manera efectiva el desarrollo o la progresión de la enfermedad oral, conteniendo preferiblemente un ingrediente activo que funcione para disminuir los efectos de la enfermedad oral previniendo o reduciendo los factores etiológicos múltiples que contribuyen a la enfermedad oral y/o la exacerban. Existe un interés continuo en el campo del cuidado oral por unas composiciones para el cuidado oral que mejoren el tratamiento de la formación de placa y sarro. Adicionalmente, sería conveniente tener unas composiciones para el cuidado oral que proporcionen múltiples beneficios de tratamiento, tales como aquellas composiciones orales que también reducen la sensibilidad de la dentina, la formación de caries y/o la inflamación en la cavidad oral.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

En ciertas modalidades, la invención está dirigida a un método para tratar una superficie oral que tiene sensibilidad dental, que comprende poner en contacto la superficie oral con una composición oral que comprende un ingrediente activo que comprende un agente de citrato de zinc y una sal de potasio.

En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a un método para reducir la astringencia, que comprende poner en contacto la superficie oral con una composición oral que comprende un ingrediente activo que
5 comprende un agente de citrato de zinc y una sal de potasio.

En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a un método para reducir la formación de placa o sarro, caries o mal olor, que comprende poner en contacto la superficie oral con una composición oral que comprende un
10 ingrediente activo que comprende un agente de citrato de zinc y una sal de potasio.

En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a un método para tratar la inflamación en un tejido oral que comprende: poner en contacto el tejido oral inflamado con una
15 composición oral que comprende un ingrediente activo que comprende un agente de citrato de zinc y un agente de tocoferol.

En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a una composición oral anti-placa y desensibilizadora, que comprende:
20 un ingrediente activo que comprende un agente de citrato de zinc y un agente de citrato de potasio; y

un copolímero de anhídrido maleico y éter de polivinil metilo y un polifosfato.

En ciertas modalidades, la presente invención está
25 dirigida a una composición oral, que comprende:

un ingrediente activo para el cuidado oral que comprende un agente de citrato de zinc y un agente de tocoferol, en donde el agente de tocoferol comprende por lo menos un compuesto seleccionado de tocol (2-metil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), α -tocoferol ((+)-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), β -tocoferol ((+)-2,5,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), γ -tocoferol ((+)-2,7,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), δ -tocoferol ((+)-8-metil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), α -tocotrienol (2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetil-3,7,11-tridecatrienil)-6-cromanol), β -tocotrienol (2,5,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetil-3,7,11-tridecatrienil)-6-cromanol) o derivados o mezclas de los mismos.

En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a una composición oral que comprende una sal de zinc, una sal de polifosfato lineal que tiene una longitud de cadena promedio de 3 o menos, y al menos uno de una sal de potasio o una vitamina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Según se usa a lo largo de la presente descripción, los intervalos son una forma abreviada para describir todos y cada uno de los valores que están dentro del intervalo.

40

Cualquier valor dentro del intervalo puede ser seleccionado como el límite del intervalo. Además, todas las referencias citadas en la presente descripción son incorporadas por referencia en su totalidad. Cuando haya un conflicto entre
5 una definición en la presente descripción y aquélla de una referencia citada, la presente descripción prevalece.

En varias modalidades, la presente invención proporciona unos métodos para tratar una cavidad oral que tiene una superficie oral, y unas composiciones orales que comprenden
10 un ingrediente activo que comprende una fuente de ión zinc.

En ciertas modalidades, las composiciones orales reducen la formación de por lo menos uno de placa y sarro, o ambos, sobre la superficie oral. En ciertas modalidades, la composición oral reduce o mitiga la gingivitis o
15 periodontitis para pacientes que presentan síntomas de tal enfermedad. En ciertas modalidades, las composiciones orales reducen la sensibilidad en una superficie oral, por ejemplo un diente que tiene sensibilidad de la dentina. En otras modalidades, los métodos y las composiciones orales reducen
20 la inflamación de las superficies orales, por ejemplo los tejidos orales.

Como se usa en la presente, una "superficie oral" incluye los tejidos duros y blandos de la cavidad oral. Como se usa en la presente, "tejidos duros" se refiere a los
25 tejidos tales como los dientes y el soporte periodontal en

H/

una cavidad oral, tal como aquélla de un mamífero. "Tejidos blandos" se refiere a los tejidos tales como las encías, la lengua, las superficies de la cavidad oral y similares. Por ejemplo, la sensibilidad de la dentina está típicamente asociada con el tejido duro, es decir, un diente, en particular, el tejido de la dentina en la región de raíz cubierta por cemento y/o dentina en la región de corona de un diente está cubierto por esmalte. En varias modalidades, los métodos y las composiciones de la presente invención tratan varias superficies orales en la cavidad oral, y pueden incluir el tratamiento de los tejidos duros y blandos simultáneamente, por ejemplo reduciendo la inflamación en los tejidos blandos y previniendo la placa, sarro, caries y/o sensibilidad en los tejidos duros.

En varias modalidades, las presentes composiciones orales tratan y/o inhiben varias condiciones inflamatorias orales, tales como gingivitis, periodontitis, liquen plano oral, síndrome de Sjögren y similares. Las composiciones orales pueden estar presentes en varias formas diferentes, incluyendo un dentífrico, una pasta, un gel, un medicamento, un polvo, un enjuague oral, un lavado oral, un endurecedor de los dientes, una película oral, una lechada, una solución inyectable y una tableta, así como cualquier otra forma de composiciones para el cuidado oral conocidas en el arte.

42

En varias modalidades, la composición oral comprende un ingrediente activo que comprende una fuente de ión zinc. Unos ejemplos de fuentes adecuadas de ión zinc para ser usadas en las presentes modalidades incluyen sales de zinc tales como, 5 por ejemplo, citrato de zinc, citrato de sodio zinc, acetato de zinc, gluconato de zinc, glicinato de zinc, óxido de zinc, sulfato de zinc, bacitracina de zinc, tribromosalicilanilida de zinc, carbonato de zinc, fluoruro de zinc, formiato de zinc, lactato de zinc, oleato de zinc, peróxido de zinc, 10 fosfato de zinc, pirofosfato de zinc, silicato de zinc, estearato de zinc, tanato de zinc, oxalato de zinc, cloruro de zinc o mezclas de los mismos.

En una modalidad particular, la fuente de ión de zinc es un agente de citrato de zinc. Como se usa en la presente, el 15 término "agente" se refiere a una composición que suministra un compuesto activo que tiene los efectos biológicos, fisiológicos, químicos y/o mecánicos deseados. Un agente puede incluir precursores del compuesto activo que forman el compuesto activo in vivo o el agente puede comprender el 20 compuesto activo y/u homólogos, análogos o derivados de los mismos. Los agentes pueden contener compuestos activos que son naturales o sintéticos. Tal como será apreciado por aquéllos expertos en el arte, el agente puede comprender adicionalmente otros componentes que no disminuyen la 25 eficacia del compuesto activo, por ejemplo, soluciones

43

amortiguadoras, diluyentes e impurezas pueden estar presentes en el agente.

En el contexto de las varias modalidades, el citrato de zinc es útil como un ingrediente activo debido a que es particularmente eficaz como un agente activo antibacteriano, anti-placa, anti-sarro y contra el mal olor. Se cree que, además de proporcionar iones zinc in vivo, el anión de citrato, en particular contribuye a la eficacia anti-bacteriana del ingrediente activo, y así es particularmente eficaz en las composiciones para el cuidado oral.

Así, el agente de citrato de zinc puede incluir un compuesto activo de citrato de zinc que tiene la fórmula general $\text{Zn}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$. El citrato de zinc puede ser proporcionado en una forma hidratada análoga, por ejemplo, está comúnmente disponible como trihidrato de citrato de zinc $\text{Zn}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ o dihidrato de citrato de zinc $\text{Zn}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. También, el citrato de zinc es algunas veces proporcionado como citrato de sodio zinc $\text{Na}_2\text{Zn}_2(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$. El compuesto activo de citrato de zinc puede ser proporcionado en una composición oral de varias maneras; por ejemplo, puede ser formado a partir de los precursores ácido cítrico y cloruro de zinc, carbonato de zinc u otras sales comunes de zinc que se combinan con el ácido cítrico para formar el compuesto deseado de citrato de zinc.

44

En ciertas modalidades, la invención proporciona composiciones orales que tratan una superficie oral que tiene sensibilidad de la dentina. La sensibilidad de la dentina (también conocida como hipersensibilidad de la dentina) ocurre típicamente cuando se pierde el esmalte o cemento protector que cubre la dentina de un diente. Por ejemplo, una abertura del cemento ocurre típicamente cuando hay un retiro del tejido gingival que permite la exposición del cemento a la cavidad oral, haciendo así que el cemento sea susceptible a disolución. La sensibilidad de la dentina a menudo causa dolor cuando el área expuesta del diente (es decir, la dentina) se pone en contacto con temperaturas frías o calientes, altas concentraciones de ácidos o azúcares, o metales. Varios métodos para reducir la sensibilidad dental han sido empleados. Generalmente se reconoce que un tratamiento efectivo para tratar la sensibilidad de la dentina es la eliminación efectiva y regular de la placa. La eliminación frecuente y regular de la placa permite la remineralización de los túbulos dentinarios expuestos a partir de los minerales salivales, aliviando así gran parte de la causa subyacente del dolor. Sin embargo, este método de tratamiento no es siempre un curso efectivo de tratamiento en y por sí mismo, ya que a menudo no es suficientemente rápido para aliviar el dolor, o el régimen de eliminación de placa es demasiado riguroso

LJ

o inefectivo para un sujeto que experimenta sensibilidad de la dentina.

A menudo, el tratamiento para la sensibilidad de la dentina abarca la aplicación de un ingrediente activo que comprende un agente desensibilizador por medio de una composición oral, tal como un dentífrico o medicamento. El uso de agentes desensibilizadores en composiciones orales es conocido, incluyendo, a modo de ejemplo, ingredientes activos tales como fluoruro de estaño y sodio, nitrato de potasio, litio o sodio, fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio, cloruro de estroncio, tartrato de potasio, cloruro de potasio, sulfato de potasio, citrato de sodio y potasio, y mezclas de los mismos.

En ciertas modalidades, la composición oral comprende un ingrediente activo que comprende un agente activo desensibilizador además del agente de citrato de zinc. En tales composiciones orales, el tratamiento puede reducir la sensibilidad de la superficie oral, preferiblemente aquélla de los dientes. Por reducción de la sensibilidad, significa que el dolor y/o la incomodidad asociados con la sensibilidad de la dentina son notablemente reducidos y preferiblemente son eliminados de tal modo que el usuario tiene poca o ninguna percepción de dolor y/o incomodidad. En ciertas modalidades, el agente desensibilizador comprende un catión de metal alcalino o metal alcalino

f6

térreo en complejo con un anión citrato. Los agentes de citrato de metal alcalino térreo o metal alcalino pueden incluir, por ejemplo compuestos de citrato de potasio o sodio.

5 En ciertas modalidades, un agente de citrato de potasio es usado como un agente desensibilizador en las composiciones orales. El compuesto de citrato de potasio tiene una fórmula general de $K_3C_6H_5O_7$, la cual también puede estar hidratada. Aunque no es limitativo para la presente invención, se cree
10 que los cationes de metal alcalino de aniones citrato, en particular cationes de potasio, interfieren químicamente con la transmisión de señales de dolor generadas por las fibras nerviosas de la pulpa de los túbulos expuestos. Adicionalmente, como se describe anteriormente, se cree que
15 el anión de citrato contribuye a la eficacia anti-bacteriana del ingrediente activo general, reduciendo así la formación de placa y sarro, inter alia, que cuando no es disminuido, puede contribuir adicionalmente a la etiología subyacente de la hipersensibilidad de la dentina, especialmente la erosión
20 de la capa mineralizada sobre la dentina.

 En varias modalidades, las composiciones orales pueden comprender además uno o más agentes desensibilizadores adicionales. En ciertas modalidades, tales agentes desensibilizadores adicionales (además de un agente de
25 citrato de potasio) pueden incluir compuestos conocidos en el

47

arte, incluyendo aquéllos descritos anteriormente. En ciertas modalidades, el ingrediente activo comprende un agente de citrato de potasio y un segundo agente desensibilizador seleccionado de tartrato de potasio, cloruro de potasio, sulfato de potasio, nitrato de potasio, nitrato de sodio, citrato de sodio o mezclas de los mismos.

En ciertas modalidades, las composiciones orales comprenden un agente de citrato de zinc y un agente de citrato de potasio, en donde la relación del agente de citrato de zinc al agente de citrato de potasio es alrededor de 1:1 hasta alrededor de 1:5. En algunas modalidades la relación del citrato de zinc al agente de citrato de potasio es alrededor de 1:2 hasta alrededor de 1:3.

En varias modalidades, la composición oral comprende un ingrediente activo en donde el agente de citrato de zinc está presente en una cantidad de alrededor de 0.001% hasta alrededor de 5% en peso de la composición oral, alrededor de 0.01 hasta alrededor de 3%, alrededor de 0.1 hasta alrededor de 3%, o alrededor de 1 hasta alrededor de 2% en peso de la composición oral.

En varias modalidades, el agente de citrato de potasio está presente en una cantidad de alrededor de 0.001% hasta alrededor de 10% en peso de la composición oral, alrededor de 0.1 hasta alrededor de 7%, alrededor de 4 hasta alrededor de 6%, o alrededor de 5.5% en peso de la composición oral.

En varias modalidades, un método para tratar una superficie oral que tiene sensibilidad de la dentina comprende poner en contacto tal superficie con una composición oral que comprende un ingrediente activo que
5 comprende un agente de citrato de zinc y un agente de citrato de potasio. La combinación particularmente eficaz del agente de citrato de zinc y el agente de citrato de potasio proporciona métodos mejorados de tratamiento para dientes sensibles. Por ejemplo, el poner en contacto la composición
10 oral con la superficie oral puede reducir no solamente la sensibilidad de la superficie oral, sino también la formación de placa y/o sarro sobre las superficies orales, lo cual se cree que contribuye a las condiciones que causan y/o exacerban la sensibilidad de la dentina.

15 Similarmente, la combinación del agente de citrato de zinc y el agente de citrato de potasio en ciertas modalidades de la invención puede resultar en una composición oral que tiene menos astringencia. Se conocen composiciones orales que comprenden una fuente de ión de zinc como un ingrediente
20 activo que son altamente astringentes. Para proporcionar composiciones orales estéticamente deseables, se prefiere la reducción y/o el enmascarado de tales propiedades astringentes. Adicionalmente, de acuerdo con ciertas modalidades, como la cantidad de concentración de anión de
25 citrato restante del mismo (contribuida por tanto el citrato

de potasio como el citrato de zinc), la eficacia antibacteriana restante de un nivel similar en comparación con una composición comparativa que comprende solamente el citrato de zinc. Así, la concentración relativa de cationes de zinc puede ser menor, reduciendo así la astringencia de la composición mientras que aún mantiene la eficacia antibacteriana y desensibilizadora deseada.

Adicionalmente, de acuerdo con ciertas modalidades, las composiciones orales que comprenden la fuente de ión de zinc, por ejemplo, un agente de citrato de zinc, puede comprender además ciertos componentes que reducen la astringencia de la composición. Tales componentes incluyen un compuesto de polifosfato y/o un polímero de carboxilato lineal aniónico sintético. Los métodos para reducir la astringencia con estos componentes son discutidos en la Patente de E.U.A. No 5,000,944 de Prencipe y colaboradores y WO 02/45678 de Hoic y colaboradores.

Se cree que la astringencia de sales de zinc completamente o parcialmente solubles, tales como citrato de zinc y similares, es reducida por la formación de un complejo del compuesto de polifosfato con iones de zinc. Adicionalmente, el complejo puede incluir además un polímero de policarboxilato, como se describirá con más detalles a continuación. En las composiciones orales, los polifosfatos se describen para proporcionar beneficios que incluyen

JD

inhibición de sarro, así como la reducción de negativas estéticas tipo astringencia asociada con el zinc. Un compuesto de polifosfato deshidratado molecularmente lineal útil en la presente invención comprende generalmente dos o
5 más moléculas de fosfato condensadas. Los polifosfatos cíclicos son generalmente mencionados como metafosfatos. El número de átomos de fósforo en las moléculas de fosfato condensadas puede estar en el rango desde dos (generalmente mencionado como un pirofosfato) hasta el infinito (es decir,
10 polifosfatos). Las sales de polifosfato son generalmente empleadas en forma de su metal alcalino soluble en agua completamente o parcialmente neutralizado (por ejemplo, sales de potasio, sodio o amonio y cualesquiera mezclas de las mismas). Los ejemplos de compuestos de polifosfato adecuados
15 incluyen tripolifosfatos de sodio o potasio, hexametafosfatos de sodio y potasio, pirofosfato diácido de disodio, pirofosfato de tetrasodio y pirofosfato de tetrapotasio en sus formas no hidratadas así como hidratadas.

Se cree que un complejo de zinc/polifosfato, por
20 ejemplo, complejos de zinc/pirofosfato; zinc/tripolifosfato; y zinc/hexametafosfato, proporcionan una actividad anti-sarro combinada que es más efectiva que cualquiera de los agentes de ingrediente activo individual solo (es decir, iones Zn^{2+} y $\text{P}_2\text{O}_7^{-4}$ (pirofosfato)). Un intervalo de ión de polifosfato
25 hasta ión de zinc en una relación molar es, en varias

57

modalidades, alrededor de 1:1 hasta alrededor de 5:1, o alrededor de 2:1 hasta alrededor de 5:1. En varias modalidades, el compuesto de polifosfato está opcionalmente presente en una cantidad de alrededor de 0.01 hasta alrededor de 5%, alrededor de 1 hasta alrededor de 4%, a alrededor de 1.5 hasta alrededor de 3% o alrededor de 2 hasta 2.5% en peso de la composición oral. En ciertas modalidades, el compuesto de polifosfato comprende pirofosfato de tetrapotasio (TKPP por sus siglas en inglés). En algunas modalidades, el TKPP está presente en una cantidad de alrededor de 2 hasta alrededor de 3% en peso de la composición oral, por ejemplo alrededor de 2.5%.

Los policarboxilatos lineales aniónicos sintéticos pueden formar complejos con el complejo del compuesto de polifosfato y zinc, y también son conocidos como agentes potenciadores de la eficacia para ciertos ingredientes activos para el cuidado oral, incluyendo agentes antibacterianos, anti-sarro u otros agentes activos dentro de la composición oral. Tales policarboxilatos aniónicos son generalmente empleados en forma de sus ácidos libres, o sales de metal alcalino solubles en agua parcialmente neutralizadas o completamente neutralizadas (por ejemplo potasio y preferiblemente sodio) o amonio. Los términos "sintético" y "lineal" excluyen los agentes de espesamiento o formación de gel conocidos que comprenden carboximetilcelulosa y otros

derivados de celulosa y gomas naturales, y carbopoles que tienen solubilidad reducida debido a reticuladores.

Los copolímeros preferidos son copolímeros 1:4 hasta 4:1 de ácido o anhídrido maleico con otro monómero etilénicamente insaturado polimerizable, preferiblemente metil vinil éter (metoxietileno) que tiene un peso molecular (PM) de alrededor de 30,000 hasta alrededor de 5,000,000. Un copolímero útil es metilviniléter/anhídrido maleico. Los ejemplos de estos copolímeros pueden ser obtenidos de ISP Corporation bajo el nombre comercial GANTREZ®, por ejemplo AN 139 (PM 1,100,000), AN 119 (PM 200,000), S-97 Grado Farmacéutico (PM 1,500,000), AN 169 (PM 2,000,000) y AN 179 (PM 2,400,000); en donde el copolímero preferido es S-97 Grado Farmacéutico (PM 1,500,000). En varias modalidades, un policarboxilato aniónico sintético es incluido en la composición oral en una cantidad de alrededor de 0.001 hasta alrededor de 5% en peso, alrededor de 0.1 hasta alrededor de 2.0% en peso, o alrededor de 1.5% en peso.

En ciertas modalidades, se proporciona un método para tratar la inflamación en el tejido oral. En particular, la composición oral reduce preferiblemente la inflamación del tejido oral al reducir uno o más mediadores de la inflamación. La inflamación del tejido oral se refiere generalmente a una respuesta protectora localizada producida por lesión o destrucción de los tejidos, la cual sirve para

53

- destruir, diluir o secuestrar tanto el agente lesionado como el tejido lesionado. En la forma aguda, se caracteriza por dolor, calor, rojez, hinchado y pérdida de función, en donde la inflamación crónica es un proceso lento que se caracteriza
- 5 principalmente por la formación de nuevo tejido conectivo. La inflamación crónica es a menudo una continuación de la inflamación aguda o una forma prolongada de bajo grado de inflamación (tal como aquella asociada con la periodontitis o gingivitis) y usualmente causa un daño permanente al tejido.
- 10 Histológicamente, la inflamación involucra una serie compleja de eventos, incluyendo dilatación de arteriolas, capilares y vénulas, con permeabilidad y flujo sanguíneo aumentados; exudación de fluidos, incluyendo proteínas de plasma, y migración de leucocitos en el sitio inflamatorio. La
- 15 inflamación corresponde a niveles aumentados de mediadores celulares pro-inflamatorios (substancias que se liberan de las células), por ejemplo como el resultado de la interacción de un antígeno con un anticuerpo o por la acción de un antígeno con un linfocito sensibilizado.
- 20 Las citoquinas son proteínas diferentes a los anticuerpos que son liberadas por una población celular al ponerse en contacto con un antígeno específico y actúan como mediadores intercelulares para producir una respuesta del sistema inmune de un mamífero. "Interleucina" es un término
- 25 para un grupo de citoquinas multifuncionales que son

56

producidas por una variedad de células linfoides y no linfoides. Los ejemplos de compuestos de interleucina generados por los fibroblastos gingivales incluyen interleucina-1 β , interleucina-6 e interleucina-8. Ciertos

5 compuestos de interleucina parecen estimular la producción de metabolitos del ácido araquidónico, tales como prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos, los cuales son producidos a través de las trayectorias de enzima de ciclooxigenasa o lipoxigenasa. Estos metabolitos han sido

10 implicados como los principales mediadores en gingivitis, periodontitis, osteomielitis y otras enfermedades inflamatorias.

Los leucotrienos en particular aparecen para activar los osteoblastos e inhibidores de la actividad de osteoblastos y

15 promueven la reabsorción ósea asociada con la periodontitis. Las prostaglandinas son mediadores localizados y potentes de numerosos procesos fisiológicos diferentes y su producción puede ser desencadenada por compuestos específicos de interleucina. El factor alfa de necrosis de tumor (TNF- α por

20 sus siglas en inglés) es una citoquina producida por los leucocitos durante la infección, y parece tener un papel importante en la reabsorción ósea durante la osteomielitis. TNF- α parece regular la reabsorción ósea de una manera diferente a los metabolitos del ácido araquidónico (tales

25 como prostaglandina E2 (PGE₂) y leucotrienos).

JV

Similarmente, los ingredientes activos anti-inflamatorios para el cuidado oral pueden también jugar un papel en la reducción o barrido de las especies de óxidos reactivos dentro de la cavidad oral. Las especies de óxidos reactivos (ROS por sus siglas en inglés) son también mediadores proinflamatorios que son típicamente productos altamente reactivos producidos durante varios procesos bioquímicos, e incluyen aniones superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radicales hidroxilo ($\cdot OH$). La formación de ROS puede ocurrir como parte de muchos procesos celulares incluyendo la respiración mitocondrial, las respuestas de células inmunes, lesión celular, calor, radiación de muchos orígenes, de metabolismo de fármacos y otros químicos. Se piensa que las ROS están involucradas en casi todos los procesos de enfermedad, así como en el proceso de envejecimiento. Se cree que la formación aumentada de ROS bajo condiciones patológicas causa daño celular a través de la acción de estas moléculas altamente reactivas al reticular las proteínas, ADN mutagenizado y lípidos peroxidados.

La supresión de uno o más de los mediadores proinflamatorios antes descritos previene y/o trata el daño al tejido y/o la pérdida de tejido cuando el tejido está inflamado. Así, los ingredientes activos preferidos para el cuidado oral útiles para las composiciones orales pueden servir como agentes anti-inflamatorios que suprimen o

reducen uno o más mediadores de la inflamación. En ciertas modalidades, el poner en contacto la composición oral con el tejido oral inflamado reduce además la formación de placa y/o sarro en una superficie oral. Así, un método para

5 tratar la inflamación en un tejido oral comprende poner en contacto una composición oral que tiene un ingrediente activo que comprende un agente de tocoferol. En ciertas modalidades, el ingrediente activo comprende además un agente de citrato de zinc como se describió anteriormente.

10 El agente de tocoferol del ingrediente activo puede reducir y/o suprimir la producción de uno o más mediadores proinflamatorios para reducir la inflamación en el tejido oral.

Como se usa en la presente, un "agente de tocoferol" se

15 refiere a cualquier compuesto de tocoferol derivado de una familia de derivados, enantiómeros, racematos y otros análogos de 6-cromanol estructuralmente similares, incluyendo compuestos sintéticos y naturalmente derivados. Tales compuestos incluyen α -tocoferol ((+)-2,5,7,8-tetrametil-2-

20 (4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), β -tocoferol ((+)-2,5,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), γ -tocoferol ((+)-2,7,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), δ -tocoferol ((+)-8-metil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), α -tocotrienol (2,5,7,8-

JD

tetrametil-2-(4,8,12-trimetil-3,7,11-tridecatrienil)-6-cromanol), β -tocotrienol (2,5,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetil-3,7,11-tridecatrienil)-6-cromanol), y tocol (2-metil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol). Generalmente, la

5 "Vitamina E" se refiere a unos compuestos biológicamente activos de la familia de tocoferol y puede abarcar una mezcla de cualesquiera dos o más compuestos de tocoferol y/o tocotrienol enlistados anteriormente. Adicionalmente, el agente de tocoferol puede comprender formas esterificadas y

10 no esterificadas de Vitamina E, por ejemplo, acetato de Vitamina E (((+)-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol-acetato) o acetato de d-Vitamina E (2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol-acetato) los cuales son ambos derivados de α -tocoferilo.

15 Aunque el α -tocoferol es generalmente reconocido como la forma más activa de Vitamina E, y es adecuado para ser usado en la presente invención, en algunas modalidades, una mezcla de diferentes compuestos de la familia del tocoferol es particularmente eficaz.

20 En ciertas modalidades, una composición oral comprende un agente de tocoferol que comprende por lo menos dos compuestos distintos de la familia de tocoferol. Así, en ciertas modalidades, un ingrediente activo comprende por lo menos dos compuestos de tocoferol distintos seleccionados

25 de tocol, α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -

Jg

tocoferol, α -tocotrienol, β -tocotrienol o derivados o mezclas de los mismos. En otras modalidades, el agente de tocoferol comprende por lo menos dos compuestos seleccionados de α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol o δ -
5 tocoferol. Tal producto está comercialmente disponible de Riken Vitamin Co., Ltd. (Tokio, Japón) como un producto de tocoferol mezclado que contiene compuestos de α , β , γ y δ -tocoferol naturales y sintéticos. En otras modalidades, el agente de tocoferol comprende una mezcla de α -tocoferol y γ -
10 tocoferol. Una mezcla de compuestos de tocoferol es particularmente eficaz como un agente anti-inflamatorio. Por ejemplo, se ha encontrado que una mezcla de compuestos de α y γ -tocoferol para ser particularmente efectivos como un ingrediente activo anti-inflamatorio para el cuidado
15 oral, incluyendo una absorción elevada en los tejidos orales inflamados, lo cual no ha sido observado previamente.

El agente de tocoferol que comprende los compuestos de tocoferol puede estar presente en las composiciones orales en
20 una cantidad de alrededor de 0.001% hasta alrededor de 5%, por ejemplo alrededor de 0.1% hasta alrededor de 2.5% o alrededor de 0.2% hasta alrededor de 1% en peso de la composición total. Por ejemplo, en varias modalidades en donde el agente de tocoferol comprende mezclas de tocoferoles, tales como por lo

menos dos compuestos de tocoferoles distintos, por ejemplo α y γ -tocóferoles, cada compuesto de tocoferol respectivo está presente en una cantidad de alrededor de 0.1% hasta alrededor de 1%, alrededor de 0.2% hasta alrededor de 0.75%, o alrededor de 0.3% hasta alrededor de 0.6% en peso de las composiciones orales.

Los compuestos para el cuidado oral opcionales adicionales que pueden ser incluidos como ingredientes activos en cualquiera de las composiciones orales descritas arriba incluyen, por ejemplo, agentes antibacterianos adicionales, agentes blanqueadores, agentes anti-caríes y agente de control de sarro adicionales, activos periodontales, abrasivos, agentes refrescantes del aliento, agentes que controlan el mal olor, desensibilizadores de los dientes, estimulantes salivales, agentes blanqueadores y combinaciones de los mismos. Cualquier material dado puede servir para múltiples propósitos dentro de dos o más de tales categorías de activos. Los ejemplos de activos entre aquellos útiles en la presente son descritos en las Patentes de E.U.A. Nos. 4,894,220 de Nabi y colaboradores, 5,288,480 de Gaffar y colaboradores, la Publicación de Patente de E.U.A. No 2003/0206874 de Doyle y colaboradores, así como en la Patente de E.U.A. No 6,290,933 de Durga y colaboradores y la Patente de E.U.A. No 6,685,921 de Lawlor.

Los activos útiles en la presente se presentan opcionalmente en las composiciones orales en cantidades

seguras y efectivas. Una cantidad "segura y efectiva" en el presente contexto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio deseado, por ejemplo un efecto terapéutico, profiláctico, nutritivo o cosmético, cuando la composición es usada repetidamente como se describe en la presente, sin efectos secundarios indebidos tales como toxicidad, irritación o reacción alérgica, conmensurado con una relación beneficio/riesgo razonable. Tal cantidad segura y efectiva caerá usualmente, pero no necesariamente, dentro de los intervalos aprobados por las agencias de regulación apropiadas. Una cantidad segura y efectiva puede depender del beneficio particular deseado o la condición a tratarse o que se busca prevenir, el uso objeto particular, o administrarse, la composición, la frecuencia y duración de uso, etc. Los activos están típicamente presentes en una cantidad total de alrededor de 0.01% hasta alrededor de 80%, por ejemplo alrededor de 0.05% hasta alrededor de 60%, alrededor de 0.1% hasta alrededor de 50%, o alrededor de 0.5% hasta alrededor de 40% en peso de la composición.

20 Específicamente, los compuestos para el cuidado oral adicionales útiles incluyen, por ejemplo, agentes antibacterianos no iónicos, incluyendo compuestos fenólicos y bisfenólicos, tales como, por ejemplo, éteres difenilo halogenados, incluyendo triclosan (2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difeniléter), triclocarban (3,4,4-

6

triclorocarbaniluro), así como 2-fenoxietanol, ésteres de benzoato y carbanilidos. Tales agentes antibacterianos adicionales pueden estar presentes en la composición para el cuidado oral en una cantidad de alrededor de 0.01 hasta 5 alrededor de 5% en peso de la composición oral. Los agentes anti-sarro útiles además de las fuentes de ión de zinc y los polifosfatos descritos arriba incluyen fuentes de ión de estaño, tales como fluoruro estañoso, cloruro estañoso y pirofosfato estañoso.

10 En algunas modalidades, el ingrediente activo puede comprender una fuente de iones de fluoruro o componente que proporciona flúor, como agentes anti-caries y/o anti-sarro, en cantidad suficiente para suministrar alrededor de 25 ppm hasta 5,000 ppm de iones de fluoruro. Las fuentes de ión de 15 fluoruro comprenden sales de fluoruro inorgánicas, tales como sales de metal alcalino solubles; por ejemplo fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, monofluorofosfato de sodio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluoruros de amina, incluyendo olaflur (N'-octadeciltrimetilendiamina-N,N,N'-tris-(2-etanol)-dihidrofluoruro), así como fluoruros 20 de estaño, tales como fluoruro estañoso.

La composición oral puede comprender opcionalmente un nutriente tal como una vitamina, mineral, antioxidante y/o compuesto activo de aminoácido. Los nutrientes útiles 25 incluyen, sin limitación, vitaminas que incluyen fuentes de

vitamina C, incluyendo ácido ascórbico; carotenoides, incluyendo retinol (vitamina A), retinal, ácido retinoico, α -caroteno, β -caroteno, γ -caroteno, δ -caroteno, luteína, licopeno, licofilo, licoxantina, rodoxantina, astaxantina y
5 criptoxantina; fuentes de vitaminas B, incluyendo tiamina (vitamina B₁), riboflavina (vitamina B₂), nicotinamida y ácido nicotínico (ambos referidos como niacina), ácido pantoténico (vitamina B₅), pantotenol, piridoxina (vitamina B₆),
10 piridoxal, piridoxamina, ácido fólico, ácido dihidrofólico, cianocobalamina (vitamina B₁₂) y biotina; bioflavonoides, incluyendo rutina, hesperetina, hesperidina, eriodictiol, quercetina, quercetagetina y quercetagitrina; cofactores de enzima tipo quinona, incluyendo ubiquinona (coenzima Q₁₀), pirroloquinolina
15 quinona (PQQ), ácido paraaminobenzoico; fuentes de ácido α -lipoico; fuentes de vitamina D, incluyendo calciferol y colecalciferol; sales, ésteres (incluyendo fosfato, acetato y ésteres de cadena larga, por ejemplo linoleato y palmitato), isómeros, enantiómeros, racematos y tautómeros
20 de los mismos. Los complementos nutricionales incluyen aminoácidos (tales como L-triptofano, L-lisina, metionina, treonina, levocarnitina y L-carnitina), lipotrópicos (tales como colina, inositol, betaína y ácido linoleico), aceite de pescado (incluyendo componentes del mismo tales como
25 omega-3 (N-3), ácidos grasos poliinsaturados, ácido

63

eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico), y mezclas de los mismos.

El componente nutriente puede ser un complejo multivitamínico que comprende, además de un agente de
5 tocoferol, una pluralidad de vitaminas/vitaminoides seleccionados de: (a) fuentes de vitamina C; (b) carotenoides; (c) fuentes de vitaminas B; (d) bioflavonoides; (e) cofactores de la enzima tipo quinona; (f) fuentes de ácido α -lipoico; o (g) fuentes de vitamina D.

10 En ciertas modalidades, donde el ingrediente activo comprende un agente de tocoferol, el ingrediente activo también puede comprender ácido pantoténico/pantotenol (vitamina B₅) o sales o ésteres oralmente aceptables del mismo. La concentración total de fuentes de vitamina B₅ en la
15 composición oral puede ser, en varias modalidades, alrededor de 0.005% hasta alrededor de 1%, alrededor de 0.01% hasta alrededor de 0.5%, alrededor de 0.03% hasta alrededor de 0.1%, o alrededor de 0.05%.

En ciertas modalidades, la presente invención se dirige
20 a una composición oral que comprende una sal de zinc, una sal de polifosfato lineal que tiene una longitud de cadena promedio de 3 o menos, y al menos uno de una sal de potasio o una vitamina. La vitamina puede ser cualquiera conocida en la técnica, incluyendo aquellas enumeradas en la descripción
25 actual, y la sal de potasio puede ser cualquier sal de

64

potasio conocida en la técnica, incluyendo aquellas enumeradas en la descripción actual. En ciertas modalidades, la sal de polifosfato lineal es pirofosfato, un tripolifosfato o un tetrapolifosfato.

5 Las composiciones orales pueden proporcionarse en un portador o vehículo oralmente aceptable. El portador puede ser una fase líquida, semisólida o sólida, en la forma de un enjuague oral, un dentífrico (incluyendo pastas dentales, polvos dentales y pastas profilácticas), confites (incluyendo
10 tabletas y goma de mascar), un medicamento, una película o cualquier otra forma conocida por alguien experimentado en el arte. La selección de los componentes portadores específicos depende de la forma de producto deseada.

En varias modalidades, la composición oral tiene un
15 vehículo oralmente aceptable que tiene un pH de alrededor de 6 hasta 10, o alrededor de 7 hasta 9. Esto es particularmente deseable en modalidades en donde la composición oral comprende los componentes para reducir la astringencia del agente de citrato de zinc como se describe previamente, tales
20 como el compuesto de polifosfato. Una disminución del pH de menos de alrededor de 6 puede resultar potencialmente en la precipitación del citrato de zinc, particularmente cuando está en complejo con la sal de polifosfato y/o el polímero de policarboxilato. Ciertos componentes sirven para elevar el pH
25 de la composición oral. Tales compuestos incluyen soluciones

amortiguadoras y sales convencionales, así como productos químicos tales como los policarboxilatos lineales aniónicos (descritos anteriormente) y poliacrilatos tales como aquellos disponibles de B.F. Goodrich of Cleveland, Ohio, vendidos
5 bajo el nombre comercial CARBOPOL®, que se ha observado que elevan el pH cuando están presentes en las composiciones orales.

Los ingredientes convencionales pueden ser usados para formar los portadores enlistados arriba. Las composiciones
10 orales pueden incluir otros materiales además de aquellos componentes descritos previamente, incluyendo por ejemplo, agentes activos de superficie, tales como tensoactivos, emulsificadores y moduladores de espuma, modificadores de viscosidad y espesadores, humectantes, diluyentes, agentes
15 que modifican el pH adicional, emolientes, humectadores, agentes de sensación oral, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes, conservadores, solventes tales como agua y combinaciones de los mismos. Cualquier material dado puede servir para múltiples propósitos dentro de dos o más de
20 tales categorías de materiales. Preferiblemente, tales materiales portadores son seleccionados por su compatibilidad y estabilidad con todos los constituyentes del ingrediente activo.

Los agentes activos de superficie útiles se describen en
25 las referencias de patente mencionadas y discutidas arriba,

incluyendo la Patente de E.U.A. No 4,894,220. Los agentes activos de superficie son generalmente un aspecto importante de la composición oral, ya que pueden funcionar como tensoactivos, emulsificadores, moduladores de espuma y/o
5 agentes de dispersión de ingrediente activo. Así, su selección por la compatibilidad con los constituyentes del ingrediente activo es importante. Por ejemplo, en modalidades en donde la composición oral tiene un ingrediente activo que comprende un agente antibacteriano catiónico, se prefiere que
10 el portador comprenda tensoactivos que no son fuertemente aniónicos, ya que tales compuestos aniónicos pueden unirse al ingrediente activo catiónico reduciendo potencialmente su biodisponibilidad.

Los agentes activos de superficie adecuados son aquellos
15 que son razonablemente estables y forman espuma en un amplio intervalo de pH. Estos compuestos se conocen en el arte, e incluyen detergentes aniónicos no de jabón (por ejemplo, sulfato de laurilo de sodio (SLS), N-miristoilo y N-palmitoil sarcosina), no iónicos (por ejemplo Polysorbate 20
20 (monolaurato de sorbitán de polioxietileno 20, TWEEN® 20) y Polysorbate 80 (monooleato de sorbitán de polioxietileno 20, TWEEN® 80), Poloxamer 407, disponible bajo el nombre comercial PLURONIC® F127 de BASF Corporation), catiónicos, zwitteriónicos (por ejemplo cocoamidopropil betaína y
25 lauramido propil betaína) y sintéticos orgánicos anfotéricos.

En varias modalidades, uno o más agentes activos de superficie están presentes en la composición oral en el intervalo de alrededor de 0.001% hasta alrededor de 5%, o alrededor de 0.5% hasta alrededor de 2.5%. En modalidades en
5 donde la composición oral comprende un ingrediente activo que comprende compuestos activos lipofílicos, la cantidad de agente activo de superficie es aumentada para permitir suficiente emulsión de los ingredientes activos dentro del portador de la composición oral. El portador es típicamente
10 acuoso. Por ejemplo, en modalidades en las cuales el agente de tocoferol está presente en un portador acuoso, la cantidad de agente activo de superficie (tal como SLS) presente puede ser de alrededor de 1 hasta alrededor de 3% en peso de la composición oral, por ejemplo a alrededor de 1.5%.

15 En modalidades en donde la composición oral tiene la forma de un enjuague oral, un ejemplo de portador es substancialmente líquido. El término "enjuague oral" incluye lavados orales, rocíos y similares. En tal preparación el portador oralmente aceptable tiene típicamente una fase
20 acuosa que comprende agua, o una mezcla de agua y alcohol. Adicionalmente, en varias modalidades, el portador oral contiene típicamente un humectante, un tensoactivo y un agente amortiguador de pH.

La composición oral puede opcionalmente comprender un
25 agente saborizante. Los ejemplos de sustancias saborizantes

son conocidos por alguien experimentado en el arte, y pueden estar presentes en ciertas modalidades a una concentración de alrededor de 0.05% en peso hasta alrededor de 5% en peso.

En modalidades donde la composición oral está en forma
5 de un confite, un ejemplo de portador puede ser
substancialmente sólido o semisólido. Los portadores de
confites son conocidos en el arte. Para una tableta, el
portador comprende típicamente un material de base de tableta
(por ejemplo, que comprende un poliol no cariogénico y/o
10 derivado de azúcar/almidón), un emulsificador, un lubricante,
un agente saborizante, un espesador y opcionalmente un
material de recubrimiento. Los portadores de goma de mascar
tienen generalmente una base de goma de mascar, uno o más
agentes plastificantes, un agente edulcorante y un agente
15 saborizante.

En modalidades donde la composición oral tiene la forma
de una película, un ejemplo de portador es substancialmente
sólido o semisólido. Generalmente, tales portadores de
película comprenden un agente formador de película soluble o
20 dispersable en agua, tal como un polímero hidrofílico.
Opcionalmente, el portador de película puede también
comprender unos polímeros hidrófobos formadores de película,
tales como una capa de forro removible, o mezclado con un
polímero hidrofílico formador de película. Los portadores de
25 película comprenden opcionalmente plastificantes, agentes

activos de superficie, rellenos, agentes de volumen y agentes que modifican la viscosidad.

En modalidades donde una composición oral está en forma de un dentífrico, un ejemplo de portador es sustancialmente
5 semisólido o un sólido. Los dentífricos contienen típicamente agentes activos de superficie, humectantes, agentes que modifican la viscosidad y/o espesadores, abrasivos, solventes tales como agua, agentes saborizantes y agentes edulcorantes.

En ciertas modalidades donde una composición oral está
10 en forma de un medicamento, tal como un gel o ungüento no abrasivo que puede ser aplicado al surco o margen gingival y puede ser usado en conjunto con vendajes de heridas, gasa, películas y similares. Tales geles pueden incluir geles tanto acuosos como no acuosos. Los geles acuosos comprenden
15 generalmente una base de polímero, un espesador, un humectante, un agente saborizante, un agente edulcorante y un solvente, típicamente incluyendo agua.

En varias modalidades, los métodos de la invención promueven la salud oral en la cavidad oral y tratan la placa
20 sobre una superficie oral de un sujeto mamífero. En una modalidad, un método para proporcionar uno o más beneficios de salud oral a una cavidad oral de un sujeto mamífero abarca preparar una composición oral como se describe en la presente, donde un ingrediente activo comprende un agente de
25 citrato de zinc y un segundo agente. El segundo agente es

opcionalmente citrato de potasio o un agente de tocoferol. La composición oral preparada se pone en contacto con una superficie oral dentro de la cavidad oral. La composición oral que contiene el ingrediente activo puede proporcionar

5 múltiples beneficios de salud oral, tales como anti-gingivitis, anti-periodontitis, anti-caries, anti-sarro, anti-inflamatorio, analgésico, anti-envejecimiento y refrescante del aliento.

Así, cualesquiera de las varias modalidades de la

10 composición para el cuidado oral descritas arriba se ponen en contacto con o aplicadas regularmente a una superficie oral, preferiblemente por lo menos una vez al día, más preferiblemente en múltiples días en una semana, y más preferiblemente en una base diaria a largo plazo.

15 La composición oral de la presente invención puede ser elaborada por cualesquiera de los métodos conocidos en el arte combinando los ingredientes para elaborar las composiciones para el cuidado oral. Los ejemplos de métodos que pueden ser usados se establecen en: la Patente de

20 E.U.A. No 6,403,059 de Martin y colaboradores, Clinical Pharmacology for Dental Professionals (Mosby-Year Book, Inc., 3a edición 1989); Mosby's Dental Hygiene: Concepts, Cases and Competencies (Daniel S. and Harfst S., eds., Elsevier Science Health Science Div. 2002) and Ernest W.

25 Flick, Cosmetic and Toiletry Formulations, 2a edición),

71

cuyos contenidos se incorporan en la presente para referencia.

Los dentífricos son típicamente preparados al agregar varias sales (incluyendo sales de zinc y flúor, cuando se incluyen en la composición) y edulcorantes (por ejemplo sacarina), y cualesquiera compuestos del ingrediente activo para el cuidado oral solubles en agua, donde se mezclan. En otro recipiente, todos los humectantes, gomas y polímeros se agregan juntos. La mezcla basada en agua descrita arriba se agrega al recipiente con los humectantes, gomas y polímeros. Los ingredientes combinados son opcionalmente calentados hasta una temperatura mayor de alrededor de 40°C, por ejemplo desde alrededor de 60°C hasta alrededor de 70°C, para dispersar las gomas y los polímeros. La mezcla calentada entonces se enfría hasta menos de alrededor de 38°C (alrededor de 100°F). La mezcla entonces se combina con abrasivos, en donde se mezcla a alta velocidad bajo un vacío durante alrededor de 15 hasta alrededor de 20 minutos. Cualesquiera de los ingredientes activos lipofílicos se mezclan en un aceite de sabor (y/o alcohol). Esta mezcla se mezcla con la mezcla basada en agua anterior, en donde se mezcla bajo alta velocidad y vacío hasta dispersar lo suficiente. Los tensoactivos se agregan y la mezcla nuevamente se mezcla para dispersarla.

En ciertas modalidades, un método para elaborar una composición oral comprende agregar un compuesto activo adicional como parte del ingrediente activo a uno o más ingredientes portadores previos a la mezcla. En otras modalidades, tales ingredientes activos adicionales para el cuidado oral se agregan con ingredientes lipofílicos a la mezcla homogénea. Si los activos para el cuidado oral adicionales se agregan a uno o más ingredientes portadores antes del mezclado para formar una mezcla homogénea, o se agregan a la mezcla con los componentes lipofílicos después del mezclado, depende de la naturaleza del ingrediente activo adicional (por ejemplo, si puede soportar el calentamiento mayor que o igual a alrededor de 40°C o si es hidrófobo, hidrofílico, aniónico, catiónico o no iónico). Alguien experto en el arte pueden determinar fácilmente el punto apropiado en el método para hacer la composición oral al agregar los ingredientes activos, en base a estas consideraciones. Por ejemplo, en ciertas modalidades, donde el ingrediente activo para el cuidado oral comprende una fuente de iones zinc solubles y iones flúor, las sales de zinc solubles y/o las sales de flúor pueden agregarse a uno o más ingredientes portadores antes del mezclado que son sustancialmente solubles en agua.

La presente invención es adicionalmente ilustrada a través de los siguientes ejemplos no limitativos.

73

Ejemplo 1

Las composiciones de dentífricos de la presente invención son elaboradas combinando los siguientes ingredientes:

5	INGREDIENTES	DENTÍFRICO 1	DENTÍFRICO 2	DENTÍFRICO 3
	Sorbitol (solución acuosa al 70%)	10-20	55-65	15-30
	Sintético precipitado	15-23	24-30	---
	Sílice hidratada	---	---	10-18
10	Polietilenglicol 600	1-5	1-5	1-5
	Glicerina	10-15	---	8-12
	GANTREZ®	1-2	---	1-2
	Sulfato de laurilo de sodio	1-2	1-2	1-2
	Pirofosfato de tetrasodio	2-3	0,1-2	2-3
15	Goma xantano	---	---	0,01-1
	Sulfato de sodio	0,1-2	---	0,01-1
	Hidróxido de sodio	0,1-2	---	---
	CMC de sodio	0,5-3	0,5-3	0,1-3
	Hidróxido de potasio			0,1-2
20	Sabor	0,1-3	0,1-3	0,5-3
	Color	0,01-2	0,01-2	0,0001-0,01
	Dióxido de titanio	0,5-3	---	---
	Carragenina	---	0,1-1	---
	Sacarina de sodio	0,01-1	0,01-1	0,01-1

74

5

Fluoruro de sodio	---	0,01-1	---
Monofluorofosfato de sodio	0,5-2	---	0,5-2
Vitamina E	0,1-1	0,1-2	---
Tocoferoles mezclados	----	0,1-2	---
Citrato de zinc	1-5	---	1-5
Citrato de potasio	---	---	3-8
Pantenol (Vitamina B ₅)	0,01-1	---	---
Agua	C.S.	C.S.	C.S.

10 El dentífrico 1 corresponde a una composición oral que comprende los ingredientes activos incluyendo un agente de citrato de zinc, un agente de α -tocoferol (Vitamina E), un agente de pantenol (Vitamina B₅) y una fuente que proporciona flúor (monofluorofosfato de sodio (MFP por sus siglas en
15 inglés)), que proporciona una composición oral anti-placa, anti-sarro, anti-caries y anti-inflamatoria. El dentífrico 2 comprende un ingrediente activo que comprende por lo menos dos compuestos de tocoferol, nombrado un agente de α -tocoferol (Vitamina E) y un agente de tocoferol mezclado que
20 comprende los compuestos de α , β , δ , γ -tocoferol, así como una fuente que proporciona flúor (fluoruro de sodio). El dentífrico 2 proporciona beneficios anti-inflamatorios y anti-caries, inter alia. El dentífrico 3 es una composición oral que comprende ingredientes activos incluyendo un agente
25 de citrato de zinc, un agente de citrato de potasio y una

fuentes de flúor (MFP de sodio), que proporciona una reducción en la sensibilidad de la dentina, un beneficio anti-placa, anti-sarro y anti-caries.

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar una superficie oral que tiene sensibilidad dental, caracterizado porque comprende poner en
5 contacto la superficie oral con una composición oral que comprende un ingrediente activo que comprende un agente de citrato de zinc y una sal de potasio.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la sal de potasio es un agente de
10 citrato de potasio.

3. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de citrato de zinc comprende un compuesto que tiene la fórmula general $Zn_3(C_6H_5O_7)_2$.

4. El método de conformidad con la reivindicación 2,
15 caracterizado porque el agente de citrato de potasio comprende un compuesto que tiene la fórmula general $K_3C_6H_5O_7$.

5. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el ingrediente activo comprende además
20 un compuesto seleccionado de tartrato de potasio, cloruro de potasio, sulfato de potasio, nitrato de potasio, nitrato de sodio, citrato de sodio o mezclas de los mismos.

6. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque una relación del agente de citrato de

77

zinc a la sal de potasio es alrededor de 0.5:1 hasta alrededor de 1:0.5.

7. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de citrato de zinc está presente en una cantidad de alrededor de 0.001% hasta
5 alrededor de 5% en peso de la composición oral y la sal de potasio está presente en una cantidad de alrededor de 0.001% hasta alrededor de 10% en peso de la composición oral.

10 8. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición oral comprende además un copolímero de anhídrido maleico y éter de polivinil metilo.

9. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición oral comprende además un
15 compuesto de polifosfato.

10. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición oral comprende además un copolímero de anhídrido maleico y éter de polivinil metilo y un agente de polifosfato.

20 11. Un método para reducir la astringencia caracterizado porque comprende poner en contacto la superficie oral con una composición oral que comprende un ingrediente activo que comprende un agente de citrato de zinc y una sal de potasio.

78

12. Un método para reducir la formación de placa o sarro, caries o mal olor, que comprende poner en contacto la superficie oral con una composición oral que comprende un ingrediente activo que comprende un agente de citrato de zinc
5 y una sal de potasio.

13. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición oral comprende además un éter de difenilo halogenado no iónico.

14. El método de conformidad con la reivindicación 1,
10 caracterizado porque la composición oral comprende además un agente de tocoferol.

15. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición oral tiene un pH de alrededor de 6 hasta alrededor de 10.

15 16. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la composición oral tiene una forma de un enjuague oral, un dentífrico, un confite, un medicamento o una película.

20 17. Un método para tratar la inflamación en un tejido oral, caracterizado porque comprende: poner en contacto el tejido oral inflamado con una composición oral que comprende un ingrediente activo que comprende un agente de citrato de zinc y un agente de tocoferol.

25 18. El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el agente de tocoferol comprende un

compuesto seleccionado de tocol (2-metil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), α -tocoferol ((+)-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), β -tocoferol ((+)-2,5,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), γ -
5 tocoferol ((+)-2,7,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), δ -tocoferol ((+)-8-metil-1-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), α -tocotrienol (2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetil-3,7,11-tridecatrienil)-6-cromanol), β -tocotrienol (2,5,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetil-3,7,11-tridecatrienil)-6-
10 cromanol) o derivados o mezclas de los mismos.

19. El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el agente de tocoferol comprende α -tocoferol ((+)-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol) y γ -tocoferol ((+)-2,7,8-
15 trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol).

20. El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el agente de tocoferol está presente en una cantidad de alrededor de 0.001% hasta alrededor de 5%.

21. Una composición oral anti-placa y desensibilizadora,
20 caracterizado porque comprende:

un ingrediente activo que comprende un agente de citrato de zinc y un agente de citrato de potasio; y

un copolímero de anhídrido maleico y éter de polivinil metilo y un polifosfato.



22. La composición de conformidad con la reivindicación 21, caracterizada porque el agente de citrato de zinc comprende un compuesto que tiene la fórmula nominal general de $\text{Zn}_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$.

23. La composición de conformidad con la reivindicación
5 21, caracterizada porque el agente de citrato de potasio comprende un compuesto que tiene la fórmula nominal general de $\text{K}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$.

24. La composición de conformidad con la reivindicación
10 21, caracterizada porque el ingrediente activo comprende además un compuesto seleccionado de tartrato de potasio, cloruro de potasio, sulfato de potasio, nitrato de potasio, nitrato de sodio, citrato de sodio o mezclas de los mismos.

25. La composición de conformidad con la reivindicación
15 21, caracterizado porque una relación del agente de citrato de zinc al agente de citrato de potasio es alrededor de 0.5:1 hasta alrededor de 1:0.5.

26. La composición de conformidad con la reivindicación
20 21, caracterizada porque el agente de citrato de zinc está presente en una cantidad de alrededor de 0.001% hasta alrededor de 5% en peso de la composición oral y el agente de citrato de potasio está presente en una cantidad de alrededor de 0.001% hasta alrededor de 10% en peso de la composición oral.

B7

27. La composición de conformidad con la reivindicación 21, caracterizada porque la composición oral comprende además éter de difenilo halogenado no iónico.

28. La composición de conformidad con la reivindicación 5 21, caracterizada porque la composición oral está en una forma de un enjuague oral, un dentífrico, un confite, un medicamento o una película.

29. Una composición oral, caracterizado porque comprende:

un ingrediente activo para el cuidado oral que comprende un
10 agente de citrato de zinc y un agente de tocoferol, en donde el agente de tocoferol comprende por lo menos un compuesto seleccionado de tocol (2-metil-2-(4,8,12-trimetiltridecl)-6-cromanol), α -tocoferol ((+)-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), β -tocoferol ((+)-2,5,8-trimetil-2-
15 (4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), γ -tocoferol ((+)-2,7,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), δ -tocoferol ((+)-8-metil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), α -tocotrienol (2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetil-3,7,11-tridecatrienil)-6-cromanol), β -tocotrienol (2,5,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetil-3,7,11-
20 tridecatrienil)-6-cromanol) o derivados o mezclas de los mismos.

30. La composición de conformidad con la reivindicación 29, caracterizada porque el agente de tocoferol comprende α -tocoferol ((+)-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-

\$2

trimetiltridecil)-6-cromanol) y γ -tocoferol ((+)-2,7,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol).

31. La composición de conformidad con la reivindicación 29, caracterizada porque el agente de tocoferol está presente en una cantidad de alrededor de 0.001% hasta alrededor de 5%.

32. La composición de conformidad con la reivindicación 29, caracterizada porque el agente de citrato de zinc está presente en una cantidad de alrededor de 0.001% hasta alrededor de 5% en peso y el agente de tocoferol está presente en una cantidad de alrededor de 0.001% hasta alrededor de 5% en peso de la composición.

33. La composición de conformidad con la reivindicación 29, caracterizada porque la composición comprende además un copolímero de anhídrido maleico y éter de polivinil metilo y un agente de polifosfato para reducir la astringencia del agente de citrato de zinc.

34. La composición de conformidad con la reivindicación 29, caracterizada porque la composición comprende además un éter de difenilo halogenado no iónico.

35. Una composición oral caracterizada porque comprende una sal de zinc, una sal de polifosfato lineal que tiene una longitud de cadena promedio de 3 o menos, y por lo menos uno de una sal de potasio o una vitamina.



36. La composición oral de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada porque la sal de polifosfato lineal es un pirofosfato.

37. La composición oral de conformidad con la
5 reivindicación 36, caracterizada porque la sal de polifosfato lineal es un tripolifosfato.

84

RESUMEN

Se proporcionan métodos y composiciones orales para reducir uno o más de placa, sarro, caries, sensibilidad de la dentina, mal olor y/o inflamación. La composición comprende
5 un ingrediente activo que comprende una sal de zinc.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 7693-00-WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/062499	International filing date (day/month/year) 21/12/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 21/12/2005
Applicant COLGATE-PALMOLIVE COMPANY		

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

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

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

1. Basis of the report

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

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

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

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

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

4. With regard to the title,

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

5. With regard to the abstract,

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

6. With regard to the drawings,

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/062499

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K8/27 A61K8/365 A61Q11/00 A61K31/194 A61K33/30
A61P1/02 A61K8/67

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

B. FIELDS SEARCHED

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

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/45678 A (COLGATE-PALMOLIVE COMPANY) 13 June 2002 (2002-06-13) cited in the application claims 1-4,6 page 1, line 7 - line 8 page 2, line 15 - page 3, line 23 page 6	1-16, 21-28
X	WO 94/14407 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 7 July 1994 (1994-07-07) claims 1,2; examples I-XI page 2 - page 3 examples I-XVI page 5, line 26 - page 6, line 12 page 12, line 1 - line 6	35-37
A	----- -/--	1-16, 21-28

☒ 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

6 June 2007

Date of mailing of the international search report

22/06/2007

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

ALVAREZ ALVAREZ, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/062499

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/045446 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION ET AL.) 3 June 2004 (2004-06-03) claims 1,4,10,11 page 7, line 18 - line 22	1-16, 21-28
Y	US 4 325 939 A (SHAH) 20 April 1982 (1982-04-20) claims 1-5 column 1, line 11 - column 2, line 39 column 4, lines 18,36,52	1-16, 21-28
Y	WO 03/017963 A (UNILEVER PLC ET AL.) 6 March 2003 (2003-03-06) page 3, line 7 - page 4, line 31 page 6, line 23 - line 26	1-16, 21-28
Y	EP 0 095 871 A (RECKITT AND COLMAN PRODUCTS LIMITED) 7 December 1983 (1983-12-07) claims 1,4; examples 1-5 page 3, line 5 - line 13	1-16, 21-28
A	EP 0 657 160 A (UNILEVER N.V. ET AL.) 14 June 1995 (1995-06-14) page 2 - page 3	1-16, 21-28
A	US 5 948 390 A (NELSON ET AL.) 7 September 1999 (1999-09-07) column 1 - column 2; claim 1	1-16, 21-28
X	WO 2005/092277 A (UNILEVER N.V. ET AL.) 6 October 2005 (2005-10-06) page 2, line 16 - line 17; claim 1 page 3, line 8	29
X	US 6 221 340 B1 (DAHSHEN YU ET AL.) 24 April 2001 (2001-04-24)	29-32
Y	column 1, line 6 - line 7 column 2, line 19 - line 21 column 3, line 34 - line 38 column 3, line 60 - line 62 column 7, line 28 - line 34 claim 1	17-20, 33,34
Y	US 2005/096383 A1 (OLAFSSON) 5 May 2005 (2005-05-05) paragraphs [0001], [02.3], [0028] - [0030] claims 1-13	17-20, 29-34
Y	WO 03/015494 A (GALILEO LABORATORIES ET AL.) 27 February 2003 (2003-02-27) claims 1,2,27,29,30,32,33,35	17-20, 29-32
	-/--	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/062499

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE WPI Week 200534 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2005-326486 XP002436441 & JP 2005 112852 A (SUNSTAR CHEM IND CO LTD) 28 April 2005 (2005-04-28) abstract	17-20, 29-32
Y	----- WO 94/26258 A (UNILEVER N.V. ET AL.) 24 November 1994 (1994-11-24) claims 1-6; example 1 page 1, line 20 - page 2, line 11 page 3, line 11 - line 28 page 4, line 22 - line 34	33, 34
Y	----- US 2004/010429 A1 (MODAK ET AL.) 27 May 2004 (2004-05-27) paragraph [0002]; claims 1,2,19	17-20
A	----- EP 1 595 537 A (LABORATORIOS KIN S.A.) 16 November 2005 (2005-11-16) paragraphs [0009], [0028]; claim 1 -----	17-20, 29-34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/062499

89

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

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

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

Although claims 1-10, 12-20 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds/compositions.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

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

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

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

1. claims: 1-16, 21-28

An antiplaque and desensitizing oral composition comprising:
(a) zinc citrate agent,
(b) potassium citrate agent,
(c) copolymer of maleic anhydride and methylvinylether,
(d) polyphosphate

Method of treating dental sensitivity, tartar, caries, malodor and for reducing astringency by contacting the oral cavity with a composition containing zinc citrate and a potassium salt.

2. claims: 29-34, 17-20

An oral composition comprising:
(a) zinc citrate,
(e) tocopherol
and a method of treating inflammation in oral tissue by contacting the inflamed oral tissue with the oral composition.

3. claims: 35-37

An oral composition comprising:
(a') a zinc salt,
(d') polyphosphate salt of chain length of 3 or less,
(b') potassium salt,
(e') a vitamin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/062499

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0245678	A	13-06-2002	AR 031782 A1	01-10-2003
			AU 3250702 A	18-06-2002
			BR 0115949 A	04-11-2003
			CA 2431002 A1	13-06-2002
			CN 1479607 A	03-03-2004
			CZ 20031836 A3	12-11-2003
			EP 1345581 A2	24-09-2003
			JP 2004517833 T	17-06-2004
			MX PA03004922 A	10-09-2003
			PL 361856 A1	04-10-2004
			SK 8642003 A3	02-12-2003
			ZA 200304561 A	03-08-2004
WO 9414407	A	07-07-1994	AU 5740094 A	19-07-1994
			BR 9307688 A	08-09-1999
			CA 2151913 A1	07-07-1994
			CN 1095263 A	23-11-1994
			CZ 9501567 A3	17-01-1996
			EP 0675706 A1	11-10-1995
			HU 72041 A2	28-03-1996
			JP 8505843 T	25-06-1996
			MX 9400053 A1	29-07-1994
WO 2004045446	A	03-06-2004	AU 2003290923 A1	15-06-2004
			BR 0316236 A	04-10-2005
			CA 2505889 A1	03-06-2004
			EP 1575444 A1	21-09-2005
			JP 2006506436 T	23-02-2006
			MX PA05005153 A	22-07-2005
US 4325939	A	20-04-1982	AU 540564 B2	22-11-1984
			AU 7443681 A	01-04-1982
			CA 1161860 A1	07-02-1984
			JP 1685022 C	31-07-1992
			JP 3048176 B	23-07-1991
			JP 57093987 A	11-06-1982
			NZ 198144 A	16-03-1984
WO 03017963	A	06-03-2003	DE 10238537 A1	26-06-2003
			DE 10238538 A1	22-05-2003
			WO 03017962 A1	06-03-2003
			FR 2828807 A1	28-02-2003
			FR 2828808 A1	28-02-2003
			GB 2380406 A	09-04-2003
			GB 2380407 A	09-04-2003
			US 2003068283 A1	10-04-2003
			US 2003077232 A1	24-04-2003
EP 0095871	A	07-12-1983	AU 1583383 A	15-12-1983
			ZA 8303739 A	25-07-1984
EP 0657160	A	14-06-1995	NONE	
US 5948390	A	07-09-1999	NONE	
WO 2005092277	A	06-10-2005	NONE	
US 6221340	B1	24-04-2001	AT 304346 T	15-09-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/062499

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6221340	B1	AU 781604 B2	02-06-2005
		AU 3597000 A	14-11-2000
		AU 2005203789 A1	15-09-2005
		CA 2362025 A1	19-10-2000
		DE 60022636 D1	20-10-2005
		DE 60022636 T2	29-06-2006
		DK 1171084 T3	19-12-2005
		EP 1171084 A1	16-01-2002
		ES 2248059 T3	16-03-2006
		JP 2003525205 T	26-08-2003
		NZ 514330 A	30-01-2004
		WO 0061092 A1	19-10-2000
		ZA 200107029 A	13-01-2003
US 2005096383	A1	05-05-2005	NONE
WO 03015494	A	27-02-2003	CA 2456743 A1
			EP 1418904 A2
			JP 2005501094 T
			MX PA04001555 A
JP 2005112852	A	28-04-2005	NONE
WO 9426258	A	24-11-1994	AU 6721494 A
			US 5500448 A
US 2004010429	A1	15-01-2004	AU 2003208114 A1
			BR 0302432 A
			CA 2435219 A1
			CN 1485762 A
			EP 1381186 A1
			JP 2004038986 A
			KR 20040007324 A
			MX PA03006243 A
EP 1595537	A	16-11-2005	BR PI0407356 A
			ES 2214135 A1
			WO 2004073702 A1
			MX PA05008840 A
			US 2006140876 A1

93

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

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

Date of mailing

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

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

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2006/062499

International filing date (day/month/year)
21.12.2006

Priority date (day/month/year)
21.12.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K8/27 A61K8/365 A61Q11/00 A61K31/194 A61K33/30 A61P1/02 A61K8/67

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 - Gitschiner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax: +49 30 25901 - 840

Date of completion of this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

ALVAREZ ALVAREZ, C

Telephone No. +49 30 25901-343



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

94
International application No.
PCT/US2006/062499

Box No. 1 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 AUTHORITY

International application No. 92
PCT/US2006/062499

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. 1-10, 12-20

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-10, 12-20 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

96
International application No.
PCT/US2006/062499

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☒ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☐ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☒ all parts.
 - ☐ the parts relating to claims Nos.

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.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>1-28, 33-34</u>
	No: Claims	<u>29-32, 35-37</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-37</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>11, 21-37</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III.

Claims 1-10 and 12-20 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT, the reason being that the treatment of dental sensitivity, plaque and tartar formation, caries and malodour are therapeutic methods. Consequently, this authority will not perform an examination for these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

For the assessment of the present claims 1-10 and 12-16 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.

Re Item IV.

This Authority considers that the subject-matter claimed by this application covers 3 non unitary subjects which have been separated as follows:

Subject 1: Claims 1-16, 21-28

An antiplaque and desensitizing oral composition comprising:

- (a) zinc citrate agent,
- (b) potassium citrate agent,
- (c) copolymer of maleic anhydride and methylvinylether,
- (d) polyphosphate

Method of treating dental sensitivity, tartar, caries, malodour and for reducing astringency

98

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

International application No.

PCT/US2006/062499

by contacting the oral cavity with a composition containing zinc citrate and a potassium salt.

Subject 2: Claims 29-34, 17-20

An oral composition comprising:

(a) zinc citrate,

(e) tocopherol

and a method of treating inflammation in oral tissue by contacting the inflamed oral tissue with the oral composition.

Subject 3: Claims 35-37

An oral composition comprising:

(a') a zinc salt,

(d') polyphosphate salt of chain length of 3 or less.

(b') potassium salt,

(e') a vitamin

The reasons for which the three subjects 1 to 3 above are not so linked as to form a single general inventive concept, as required by Rule 13.1 PCT, are as follows:

The present application addresses the treatment of oral cavity diseases and conditions such as dental sensitivity, plaque, tartar, caries, malodour, inflammation as well as the reduction of the astringency of the compositions to be used.

The present application claims various methods and compositions which have been listed above and named subjects 1 to 3.

The only common technical feature present in all of these methods and compositions

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

International application No.

PCT/US2006/062499

claimed in the present application is the presence of a zinc salt as active agent.

However, this common technical feature is known in the prior art:

D1 (WO 0245678 A2) cited by the applicant discloses the use of zinc citrate in dentifrice compositions (see D1, example; claims 1,2).

D2 (WO-A-9414407) discloses the antiplaque, antitartar and antiinflammatory effects of zinc ions in dental compositions (D2, pages 2-3, examples I-XVI).

D3 (WO 2004045446 A1) discloses the effect against dentinal hypersensitivity of potassium salts and zinc ions (D3, claims 1 and 4; page 7, lines 18-22).

D4 (US-A-4325939) discloses the antiplaque and antitartar effect of zinc salts in oral care compositions (D4, column 1).

Therefore the presence of zinc salts in oral care compositions, which is the only common technical feature to all the claimed subjects, lacks novelty and hence cannot represent the common link between all the claimed subjects needed for the application to be unitary.

The application does not contain any other technical feature which could serve as common technical concept underlying all the claimed subject-matter.

For this reason the application is non unitary and the claimed subject-matter has been divided in non unitary subjects as listed above.

Re Item V.

1 Reference is made to the following documents:

D1: WO 02/45678 A

D2: WO 94/14407 A

D3: WO 2004/045446 A

D4: US-A-4 325 939
D5: WO 03/017963 A
D6: EP-A-0 095 871
D7: EP-A-0 657 160
D8: US-A-5,948,390
D9: WO 2005/92277 A
D10: US-B1-6 221 340
D11: US-A-2005/0096383
D12: WO 03/015494 A
D13: JP-A-2005112852 (WPI abstract)
D14: WO 94/26258 A
D15: US-A-2004/0102429
D16: EP-A-1595537

2 Concerning first non unitary subject: claims 1-16, 21-18

Lack of inventive activity

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject matter of claims 11, 21-28 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3)PCT.

Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art to the subject matter of claims 11 and 21, discloses oral care compositions of reduced astringency comprising:

- (a) zinc citrate
- (c) copolymer of maleic anhydride and methylvinylether (Gantrez S-97 ^{RTM}),
- (d) polyphosphate (tetrasodium polyphosphate).

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

International application No.

PCT/US2006/062499

The subject-matter of independent claims 21 and 11 differs from the disclosure of D1 in that the composition contains also (b) potassium citrate agent (claim 21) or potassium salt (claim 11).

The application, in its example 3, discloses a composition according to claim 21 which is cited as providing reduction in dentinal sensitivity and anti-plaque, anti-caries and anti-tartar benefit.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of oral care compositions providing reduction in dentinal sensitivity and anti-plaque, anti-caries and anti-tartar benefit.

In view of D3-D6 the solution proposed in claims 21 and 11 of the present application, consisting in adding a potassium citrate agent or potassium salt to the composition, cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:

D3 discloses the use of potassium citrate and zinc ions as desensitizing agents in oral care compositions to be applied to the tooth surface (page 7, lines 18-22; claims 1, 4, 10, 11).

D4 discloses the use of zinc potassium citrate as anti-calculus, anti-plaque and anti-tartar agent in oral care compositions (claims 1-5; columns 1-2).

D5 discloses the use of zinc citrate as anti-plaque, anti-caries, anti-gingivitis, anti-tartar, and anti-malodour agent in oral care compositions which may contain potassium citrate as dentine desensitizing agent (pages 3-7).

D6 discloses the use of potassium citrate and especially tripotassium citrate against dental hypersensitivity.

In view of the prior art D3-D6, it has to be concluded that the skilled person would have used the composition described in D1 containing zinc citrate for the treatment of plaque,

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

International application No.

PCT/US2006/062499

tartar, caries and malodour, because these uses of zinc citrate were already known from D4 and D5. It is also concluded that the skilled person starting from D1 and in the aim at providing oral care compositions with a desensitizing effect, would have just added the desensitizing agent potassium citrate known from the prior art (D6) and used in combination with zinc in several oral care compositions (D5, D4).

Therefore the features disclosed in D1 and D3-D6 would be combined by the skilled person, without exercise of any inventive skills in order to solve the problem posed. The proposed solution in independent claim 1 thus cannot be considered inventive (Article 33(3) PCT).

Dependent claims 22-28 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step because the additional features they include are already disclosed in the documents of the state of the art D1-D8.

3 Concerning second non unitary subject: claims 17-20, 29-34

Lack of novelty

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the

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

International application No.

PCT/US2006/062499

subject-matter of claim 29 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

D9 discloses oral compositions containing zinc citrate and Vitamin E as optional component (D1, claim 1; page 2, lines 16-17 and page 3 line 8).

Therefore the subject-matter of claim 29 is not novel.

D10 discloses anticalculus dentifrice compositions containing zinc citrate and preservative (D10, column 1, lines 6-7; table 1, examples 1 and 2), where the preservative can be a tocopherol compound in an amount from 0.1 to 1.0 % w/w (D10, column 7, lines 28-34).

Therefore D10 destroys the novelty of the subject-matter of claims 29-32.

Lack of inventive activity

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 17-20, 33-34 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

The document D10 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claims 17 and 29, and discloses anticalculus dentifrice compositions containing zinc citrate and preservative (D10, column 1, lines 6-7; table 1, examples 1 and 2), where the preservative can be a tocopherol compound in an amount from 0.1 to 1.0 % w/w (D10, column 7, lines 28-34).

The subject-matter of claim 17 therefore differs from this known D10 in that the composition is used for treating the inflammation of oral tissue.

However, the antiinflammatory effects of zinc citrate and tocopherol when applied to oral tissue are well documented in the prior art (in each case the relevant paragraphs are those cited in the search report):

D11 discloses the use of alpha-tocopherol in the treatment of gingivitis (which is accompanied of inflammation),

D12 discloses the antiinflammatory activity in periodontal disease of the gamma-, beta- and gamma-tocopherols,

D13 discloses the use of vitamin E as gum-inflammation inhibitor,

D15 discloses the use of zinc citrate for treating irritation of skin and mucous membranes.

In view of the prior art D11, D12, D13 and D14 it is considered obvious for the skilled person to use the oral treatment compositions containing zinc citrate and tocopherol as disclosed in D10 for the treatment of inflammations of the oral tissue.

The subject-matter of claims 17-20 is considered therefore devoid of inventive activity.

The addition to oral care compositions of a copolymer of maleic anhydride and polyvinyl methyl ether for enhancing the delivery of active ingredients is known from D14; the addition to oral care compositions of polyphosphate agents is known from D2; the addition to oral care compositions of non-ionic halogenated diphenyl ether compounds is known from D14 and D9.

Therefore the combination of known features to obtain the known effects is considered evident and subject-matter of dependent claims 33-34 results non inventive.

3 Concerning third non unitary subject: claims 35-37

Lack of novelty

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 35-37 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

D2 discloses oral compositions containing zinc salts, polyphosphate salts having an average chain length of 3 or less such as tripolyphosphate and pyrophosphate, and potassium salts and vitamins (see D2 examples, page 5, line 26 - page 6, line 12; page 12, lines 1-6).

Therefore the subject-matter of claims 35-37 is not novel.

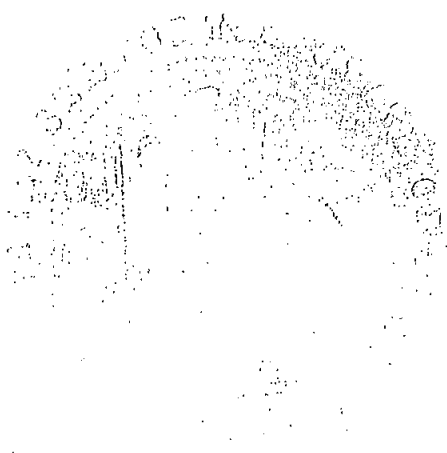
Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

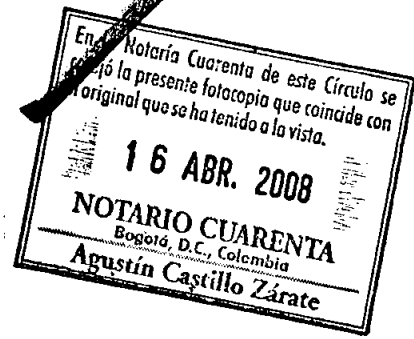
Certified

5. At New York, New York
6. the 30th day of October 2001
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-9786540B
9. Seal/Stamp
10. Signature



Aqil M. Qureshi

Aqil M. Qureshi
Special Deputy Secretary of State



Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

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

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

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

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

Orogado y firmado en

hoy de

Firma

Nombre

I (We)

COLGATE-PAULMOLIVE 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 vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

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

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

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

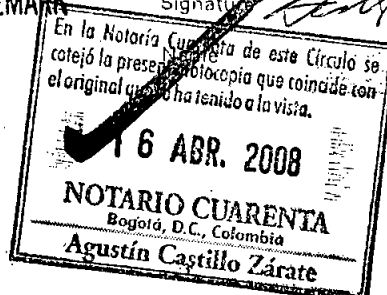
Granted and signed in New York, N.Y.

VICE PRESIDENT &
ASSOCIATE GENERAL COUNSEL

TRADEMARK

Signature

this OCT 29 2001 day of 2001



SCOTT E THOMPSON

108

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de personalmente compareció ante mí

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

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

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

de

of

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

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

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.

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

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

Estado de con fecha

State of Delaware under date of May 13, 1997

y que quien confiere el presente poder es su representante.

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

Notario Público (sello)

Rosie S. Dizon
Notary Public (Seal)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

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

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

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

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

SCOTT E THOMPSON
who (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.

Notario Público (sello)

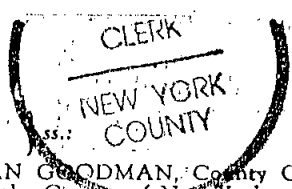
la Notaria Cuarenta de este Circulo
cotejó la presente fotocopia que coincide con
el original que se ha tenido a la vista
16 ABR. 2008
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, Colombia
Agustin Castillo Zárate

Rosie S. Dizon
Notary Public (Seal)

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

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

State of New York
County of New York



252373

Form 1

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

Rosie S. Dizon

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

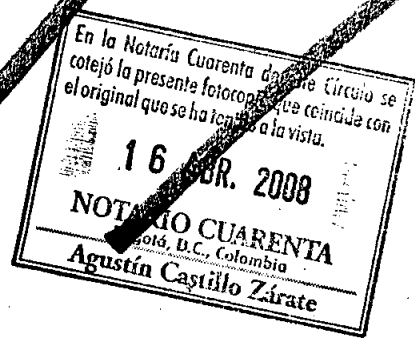
IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 30 2001

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman

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



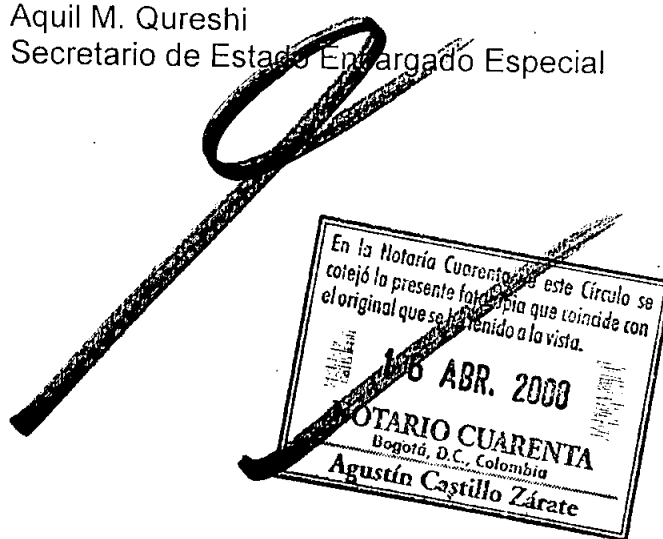
APOSTILLE

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

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

CERTIFICADO

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



11)

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

Certificado Notarial

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

252373

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

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

Rosie S. Dizon

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

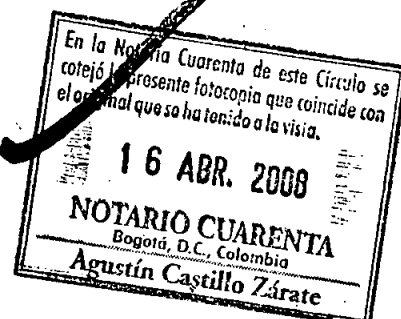
COMO TESTIGO DE LO MISMO, he fijado al presente mi firma t mi sello oficial este

30 de Octubre de 2001

TARIFA PAGADA \$3.00

(Firma)

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



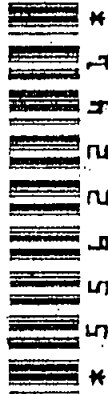


GAVIRI A

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serial 5562241



Datos de la oficina de registro									
Clase de oficina:	Registraduría	Notaría	X	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código	9795	
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o/o Inspección de Policía									
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C. NOTARIA 32.									

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

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

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

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

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

Fecha de inscripción		Nombre y firma del funcionario que autoriza
Año 2004 Mes 11 Día 02		BLANCA LUCIA RESTREPO NOTARIA

PADRES: ALFONSO CASTRO MERCEDES DUQUE.		ESPACIO PARA NOTAS
---	--	--------------------

NOTARIA 32

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

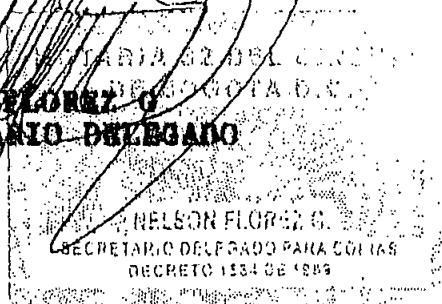
Germán Eleázar Moreno L.
Notario

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

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: 5562241
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 05 NOV. 2004

NELSON FLORES G.
SECRETARIO DELEGADO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-070803- -00000-0000

Fecha: 2008-07-09 16:55:35 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112



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 []

Mauricio B. S.
Firma Responsable

Fecha 9 Jun/08

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

114

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 70803
	Solicitud internacional	PCT/US2006/062499
	Fecha inicio fase nacional	21/07/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12144

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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 26 SET. 2008
adpall