

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

03-107807

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO MICROCAPSULAS PARA LA PROTECCION
FRENTE AL MAL ALIENTO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE WARNER LAMBERT COMPANY LLC

DOMICILIO 201 TABON ROAD, MORRIS PLAINS,
NEW JERSEY 07950, ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA.

74. APODERADO CARLOS R. OLARTE

22. BOGOTÁ, D. C., DICIEMBRE 9, 2003

202038

538

QF. 55

24

03/159.

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 107807 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03107807 00000000
Fecha (AMD): 2003-12-09 17:03:02
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC
Dirección: 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos de América.
Nacionalidad o Domicilio:
Lugar de Constitución: ESTADOUNIDENSE
Teléfono: Fax:
E-Mail:
IDENTIFICACION
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual
Número

3 REPRESENTANTE O APODERADO
Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre C, Calle 100 No. 8A-55 Piso 10.
Teléfono: 6386200 Fax: 6386201
E-Mail: filings@olarteraisbeck.com
IDENTIFICACION
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual
Número 79.782.747 Bta TP 74.295

4 INVENTOR (ES) (72)
Nombre: RITA MAYUR PARIKH, LORI DEE KUMAR.
Dirección: 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos de América.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

5 PCT (85)
Solicitud Internacional No. PCT/IB02/01449 Fecha Abril 26, 2002
Publicación Internacional No. WO 02/100370 Fecha Noviembre 19, 2002

6 Título (54) MICROCAPSULAS PARA LA PROTECCION FRENTE AL MAL ALIENTO.

7 Clasificación Internacional (51) A61K 7/16

8 Prioridad
SI ☒ NO ☐
(33) Pais de Origen US
(32) Fecha Junio 11, 2001
(31) Número de Solicitud 60/297,275

9 Comprobante de pago No. 79.073, 79.074 Fecha 29-10-03

1/2

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional 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 12 x 12
- ☐ 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
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: BUSQUEDA INTERNACIONAL

11

FIGURA CARATERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 74.782.747 de Btá T.P. 74.295

11-3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03107807 00000000 Folios: 56
Fecha (AMD): 2003-12-09 17:03:02
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 79,073
FECHA : OCTUBRE 29 DE 2003

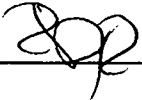
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JULIAN ANDRES VARGAS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	19920087	29/10/2003	34,510,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-06 REGISTRO DE CESION, CAMBIO NOM	13 PATENTES, MODELOS, DISENOS, LEMAS, NO	202,000.00
	TOTAL :	\$ 202,000.00

SON: DOSCIENTOS DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

1/4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03107807 00000000 Folios: 56
Fecha (AMD): 2003-12-09 17:03:02
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 79,074
FECHA : OCTUBRE 29 DE 2003

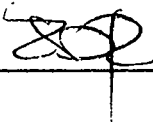
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JULIAN ANDRES VARGAS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	19920087	29/10/2003	34,510,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-06	REGISTRO DE CESION, CAMBIO NOM	
13		PATENTES, MODELOS, DISENOS, LEMAS, NO	202,000.00
		TOTAL :	\$ 202,000.00

SON: DOSCIENTOS DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
WARNER- LAMBERT COMPANY LLC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.
Sello: recibido el 21 julio de 2003 Departamento de Patentes NYD- Pfizer Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejerceía funciones de Secretario Asistente de Warner-Lambert Company LLC, con sede en Morris Plains, Nueva Jersey, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman
Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento Público 2.ha sido firmado por K. Greenwood

3. ejerce funciones de Notario Público

4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO 5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003

7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad.

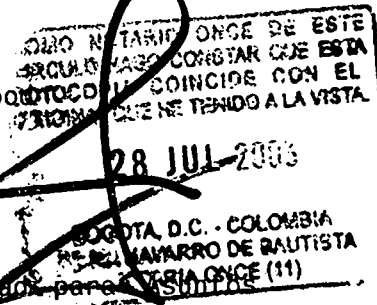
8. No. G210433

9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad

10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlen Neira C



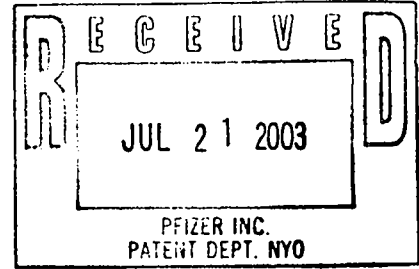
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1998
Marlen Neira

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com



Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Warner-Lambert Company LLC

201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María**

Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
ORGULO HAYO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

2 JUL 2003

BOGOTÁ, COLOMBIA
NOTARÍA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant Secretary
of Warner-Lambert Company LLC ✓

3. That Warner-Lambert Company LLC,
having its principal place of business located in
Morris Plains, New Jersey, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This *14th* Day Of *July* 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

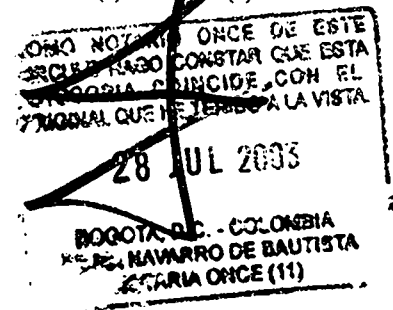
2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



1/6

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **K Greenwood**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. the/le **17 July 2003**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G210433**

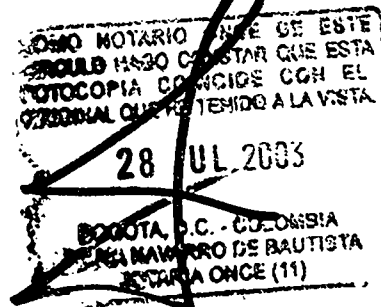
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **R. Bawden**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



CESION A WARNER- LAMBERT COMPANY LLC.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estado de Columbia. Estados Unidos de América-
Este documento Público
2. ha sido firmado por Margaret Heard
3. ejerce funciones Notario Público en y para el Estado de Columbia
4. Lleva el sello de Margaret Heard Notario Público, D.C.
CERTIFICADO 5. En Washington D.C. 6. 3 de noviembre de 2003
7. Por el Secretario de Estado de Columbia 8. No. 117156
9. Sello del Estado de Columbia
10. Firma de Sherryl H. Newman

PCA20002ADCL

CESIÓN

CO-1

Por una contraprestación valiosa pagada a nosotros, por WARNER-LAMBERT COMPANY LLC, una compañía de responsabilidad limitada establecida y en operación según las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es: 201 Tabor Road, Morris Plains, Nueva Jersey 07950, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y cedemos a la mencionada WARNER-LAMBERT COMPANY LLC, todos nuestros derechos, título e interés en y referente a nuestra invención para una mejora nueva y útil en

MICROCAPSULAS DE PROTECCION DE RESPIRACION (Breath Protection Microcapsules)

en cuanto a la República de Colombia, tan totalmente como se describe en la especificación, y por el presente nosotros autorizamos y solicitamos al Comisionado de patentes de Colombia que expida tal patente a la mencionada WARNER-LAMBERT COMPANY LLC, de acuerdo con esta cesión.

En testimonio de lo anterior, firmamos en estas fechas y lugares:
Rita Mayur Parikh. Morris Plains, Nueva Jersey 07950- 24 sept- 2003-
Lori Dee Kumar . Morris Plains, Nueva Jersey 07950- 24 sept- 2003-

Sello notarial: Firmado por Kellyann Stritenberger- Notario Público. Sello de Notario Público - Sus funciones vencen el 27- marzo- 2006. Sello en alto relieve.

En el reverso: Sello: Certifico por el presente que este es un documento original- Sami Swadek -11- 3- 03

Sello notarial: Autenticado ante Notario el 3 de noviembre de 2003- Firmado por Margaret Heard- Sello de Margaret Heard- Notario Público del Distrito de Columbia- Sus funciones vencen el 7- 14- 2006.

Es traducción conforme con copia para confrontar- Bogota- 10-11-03


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

**APOSTILLE**

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

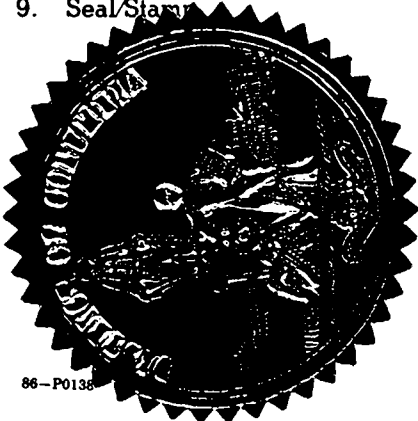
1. *District of Columbia*
United States of America

MARGARET HEARD

2. This public document has been signed by NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
3. acting in the capacity of MARGARET HEARD, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE
DISTRICT OF COLUMBIA
4. bears the seal/stamp of

CERTIFIED

5. at Washington, D. C.
6. the 3 day of NOVEMBER 2003
7. by Secretary of the District of Columbia
8. No. 117156
9. Seal/Stamp



86-P0138

10. Signature

Sherry H. Newman

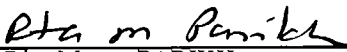
SHERRY H. NEWMAN

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **WARNER-LAMBERT COMPANY LLC** a limited liability company organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America whose full post office address is **201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, United States of America**, I (we) do hereby sell and assign to the said **WARNER-LAMBERT COMPANY LLC**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **BREATH PROTECTION MICROCAPSULES** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **WARNER-LAMBERT COMPANY LLC** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Morris Plains, New Jersey 07950
24 September 2003


Place, date and signature - Rita Mayur PARIKH

Morris Plains, New Jersey 07950
24 September 2003

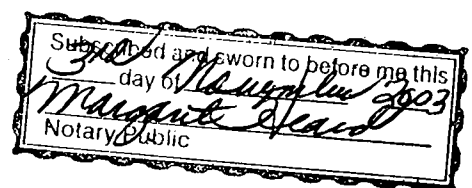

Place, date and signature - Lori Dee KUMAR


KELLYANN STRITENBERGER
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES
MARCH 27, 2006

2003-11-13 11:13:03
11/13/03 11:13:03
11/13/03 11:13:03

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

SAMI SWANEK
11/13/03



Margaret Heard
Notary Public, District of Columbia
My Commission Expires 07-14-2006

1/2

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De: OFICINA INTERNACIONAL

Para: LUMB, J., Trevor
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
Estados Unidos de América

NOTIFICACION DE UN REGISTRO DE CAMBIO
(Regla PCT 92bis.1 e Instrucciones Administrativas, Sección 422)
NOTIFICACION IMPORTANTE

Fecha de envío: 11 de abril de 2003

Referencia de Solicitante o Agente: PC20002ADCL

Solicitud Internacional: PCT/IB02/01449

Fecha de presentación internacional: 26 de Abril de 2002 (26.04.02)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en archivo con respecto a:
- ☒ el solicitante
 - ☐ el inventor
 - ☐ el agente
 - ☐ representante común

Nombre y Dirección:

WARNER-LAMBERT COMPANY
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
Estados Unidos de América

Nacionalidad: US

Residencia: US

Teléfono No.: 973 385 2577

Fax No.: 973 385 7330

2. Por medio de la presente, la Oficina Internacional notifica al solicitante que el siguiente cambio ha sido registrado con respecto a:

- ☐ la persona
- ☒ el nombre
- ☐ la dirección
- ☐ la nacionalidad
- ☐ la residencia

Nombre y Dirección:

WARNER-LAMBERT COMPANY LLC
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
Estados Unidos de América

Nacionalidad: US

Residencia: US

Teléfono No.: 973 385 2577

Fax No.: 973 385 7330

3. Observaciones adicionales, si dan lugar:

4. Una copia de esta notificación ha sido enviado a:

☒ la Oficina receptora

☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional

☐ la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional

☒ las Oficinas designadas involucradas

☐ las Oficinas elegidas

☐ otros:

La Oficina Internacional de la OMPI

34, chemin des Colombettes

1211 Ginebra 20, Suiza

Fax No. : (41-22) 740.14.35

Funcionario:

Silvie STENDER

Teléfono: (41-22) 338-9926

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

LUMB, J. Trevor
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
United States of America

APR 24 2003

Date of mailing (day/month/year) 11 April 2003 (11.04.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PC20002ADCL	
International application No. PCT/IB02/01449	International filing date (day/month/year) 26 April 2002 (26.04.02)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address WARNER-LAMBERT COMPANY 201 Tabor Road Morris Plains, NJ 07950 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No. 973 385 2577	
	Facsimile No. 973 385 7330	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☒ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address WARNER-LAMBERT COMPANY LLC 201 Tabor Road Morris Plains, NJ 07950 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No. 973 385 2577	
	Facsimile No. 973 385 7330	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned	
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned	
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Silvie STENDER
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338 9926

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 December 2002 (19.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/100370 A1

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K 7/16**
- (21) International Application Number: PCT/IB02/01449
- (22) International Filing Date: 26 April 2002 (26.04.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/297,275 11 June 2001 (11.06.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US):
WARNER-LAMBERT COMPANY [US/US]; 201
Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).
- (72) Inventors: and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **PARIKH, Rita,**
Mayur [US/US]; Pfizer Inc., 201 Tabor Road, Morris
Plains, NJ 07950 (US). **KUMAR, Lori, Dee** [US/US];
Pfizer Inc., 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).
- (74) Agents: **LUMB, J. Trevor** et al.; Pfizer Inc., 201 Tabor
Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: BREATH PROTECTION MICROCAPSULES

(57) Abstract: The present invention relates to oral compositions in the form of microcapsules which reduce oral bacteria and provide long lasting breath protection comprising a select mixture of essential oils (thymoil, eucalyptol, methyl salicylate and menthol) and a chlorodeoxysucrose derivate.



WO 02/100370 A1

BREATH PROTECTION MICROCAPSULES

TECHNICAL FIELD

5 The present invention relates to oral compositions in the form of microcapsules which reduce oral bacteria and provide long lasting breath protection.

BACKGROUND OF THE INVENTION

 The use of breath control compositions such as breath mints, mouthwashes, chewing gums, etc. is widespread in most of the developed countries of the world. Another form
10 which has been used are microcapsules containing a flavorant or other breath protection agent. These executions have acceptance due not only to their usefulness away from a place to expectorate mouthwashes but also due to the fact that they can be swallowed when the user does not need any more of the actives or doesn't want the microcapsule in the mouth any longer.

15 Although microcapsules have been used, there is still a need for improved such products.

 Thymol is a well known antiseptic agent, also known as an essential oil, which is utilized for its antimicrobial activity in a variety of mouthwash preparations. In particular, thymol can be utilized in oral hygiene compositions such as mouth rinses in sufficient
20 quantities to provide desired beneficial therapeutic effects. LISTERINE Registered TM - brand mouthwash is a well-known antiseptic mouthwash that has been used by millions of people for over one hundred years and has been proven effective in killing microbes in the oral cavity that are responsible for plaque, gingivitis and bad breath. Thymol, together with other essential oils such as methyl salicylate, menthol and eucalyptol, are active ingredients
25 (e.g., antimicrobial agents) in antiseptic mouth rinses such as LISTERINE Registered TM. These oils achieve their efficacy although present in small amounts. Without being restricted to any specific theory, it is now believed that the efficacy and taste of antiseptic mouthwashes such as Listerine Registered TM may be due to the dissolution and delivery kinetics of these four active ingredients.

30 Unfortunately, while thymol, together whether with the other above-mentioned essential oils, provides beneficial therapeutic effects, it also provides the consumer with a flavor perception that can be described as unpleasant, harsh or medicinal in taste. A

welcome contribution to the art would be compositions containing thymol wherein the unpleasant, harsh or medicinal taste of thymol has been effectively masked. Such taste masked compositions would provide the consumer with a pleasant, acceptable taste.

The present inventors have found that by incorporating a chlorodeoxysucrose derivative, the unpleasant taste of the thymol is masked, leaving the consumer with a pleasant taste perception.

It is therefore an aspect of the present invention to provide improved microcapsules.

It is another aspect of the present invention to provide microcapsules which provide improved breath control and antimicrobial activity.

It is still another aspect of the present invention to provide improved methods of providing breath control and reduction in oral bacteria.

Another aspect of the present invention is to provide improved breath control and antimicrobial microcapsules comprising at least one essential oil in combination with a chlorodeoxysucrose derivative.

These and other aspects of the present invention will become more apparent from the detailed description which follows.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention in one of its aspects relates to microcapsules comprising shell material and core material, wherein the microcapsules contain at least one essential oil, preferably a mixture of thymol, methyl salicylate, eucalyptol and menthol, in combination with a chlorodeoxysucrose derivative. Preferably, the microcapsules of the present invention are rapidly dissolving.

All percentages and ratios used herein are by weight unless otherwise specified. Additionally, all measurements are made at 25° C. unless otherwise specified.

The compositions of the present invention can comprise, consist essentially of, or consist of, the essential as well as optional ingredients and components described herein. As used herein, "consisting essentially of" means that the composition or component may include additional ingredients, but only if the additional ingredients do not materially alter the basic and novel characteristics of the claimed compositions or methods.

The term "rapidly (or fast) dissolving " as used herein means that the microcapsule dissolves in less than about 60 seconds, preferably less than about 30 seconds, more preferably less than about 15 seconds, after placing the microcapsule in the oral cavity.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The essential as well as optional components of the capsules of the present invention are described in the following paragraphs.

Capsule Shell Material

5 The capsule shells of the present invention are manufactured using conventional capsule manufacturing technology. The shell material of the microcapsules of the present invention can be any materials which are suitable for ingestion as well as retention in the oral cavity. Materials which are suitable include gelatin, polyvinyl alcohols, waxes, gums, sucrose esters, pullulan and sugar candy type materials used in cough drops and mints, for example.

10 For a general description of gelatin and gelatin-based capsules, see Remington's Pharmaceutical Sciences. 16th ed., Mack Publishing Company, Pa. (1980), page 1245 and pages 1576-1582. Additional materials and capsule manufacturing technologies can be found in U.S. Patents. 2,800,458; 3,159,585; 3,533,958; 3,697,437; 3,888,689; 3,996,156; 3,965,033; 4,010,038; and 4,016,098, each of which are herein incorporated by reference in

15 their entirety.

The shell material is used to form any of a wide variety of shapes such as spheres, oblong shapes, disks, puffed squares and cylinders. The shell thickness is preferably in the range of about 30 μ m to about 2 mm, preferably from about 70 μ m to about 110 μ m. If the microcapsules are spherical, the particle diameter is generally in the range of from about 2

20 mm to about 9 mm, preferably from about 3 mm to about 7 mm.

Core MaterialsEssential Oils

The microcapsules of the present invention contain a core material comprising an essential oil mixture. Preferably, the core material is present as a single-phase composition.

25 Suitable essential oils include, but are not limited to, anethole, anise oil, bay oil, bergamot oil, bitter almond oil, bubble-gum flavoring, cedar leaf oil, cinnamic aldehyde, cinnamon oil, clove oil, eucalyptol, eucalyptus oil, eugenol, lavender oil, menthol, peppermint oil, sassafras oil, spearmint oil, terpeneless spearmint oil, thyme oil, thymol, wintergreen oil (methyl salicylate) of mixtures thereof. Preferred oils include thymol, methyl salicylate,

30 eucalyptol, menthol and mixtures thereof.

Thymol, $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)\text{OH}$ (isopropyl-m-cresol), is only slightly soluble in water but is soluble in alcohol. Methyl salicylate, $(\text{C}_6\text{H}_4\text{OHCOOCH}_3)$, also known as

wintergreen oil, additionally provides flavoring to the mouthwash together with an antimicrobial function. Eucalyptol (C₁₀H₁₈O; cineol) is a terpene ether and provides a cooling, spicy taste. Menthol (CH₃C₆H₉(C₃H₇)OH; hexahydrothymol) also is highly soluble in alcohol, is fairly volatile, and in addition to any antiseptic properties provides a cooling, tingling sensation.

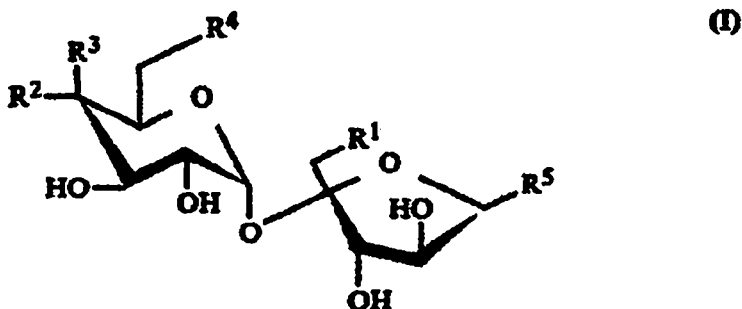
In the microcapsules of this invention, the essential oils are used in amounts effective to provide antimicrobial activity in the oral cavity. Generally, the total amount of essential oils present in the microcapsules can be from about 1% to about 50% w/w, optionally from about 5.0% to about 45%, or, optionally, from about 10% to about 30%, or, optionally, from about 15% to about 25%.

Thymol is preferably employed in the microcapsules of this invention in amounts of from about 0.001% to about 5% w/w, and most preferably from about 0.01% to about 3% w/w. Eucalyptol is preferably employed in amounts of from about 0.001% to about 5% w/w, and most preferably from about 0.01% to about 3% w/w. Menthol is preferably employed in amounts of from about 0.1% to about 25% w/w, most preferably from about 1% to about 20% w/w, and, optionally, from about 3% to about 15% w/w. Methyl salicylate is preferably employed in amounts of from about 0.001% to about 5% w/w, and most preferably from about 0.01% to about 3% w/w.

Components Present in either the Shell or the Core Material

Chlorodeoxysucrose derivative

The microcapsules of the present invention also comprise a chlorodeoxysucrose derivative. The chlorodeoxysucrose derivatives of the invention have the general formula (I)



in which R¹ represents a hydroxy group or a chlorine atom; R² and R³ respectively represent a hydroxy group and a hydrogen atom, a chlorine atom and a hydrogen atom, or a hydrogen

atom and a chlorine atom, the 4-position being the D-configuration; R^4 represents a hydroxy group; or, if at least two of R^1 , R^2 , R^3 and R^5 represent chlorine atoms, R^4 represents a hydroxy group or a chlorine atom; and R^5 represents a hydroxy group or a chlorine atom; provided that at least one of R^1 , R^2 , R^3 and R^5 represents a chlorine atom.

5 The hope was that these compounds could be used to replace at least part of the sucrose in the diet, and thereby act as non-cariogenic materials.

Particular examples of compounds of the above general formula (I) are as follows (the systematic name is given first, followed by a trivial name using "galactosucrose" in those cases where an inverted 4-chloro substituent is present):

- 10 1. 1'-chloro-1'-deoxysucrose
2. 4-chloro-4-deoxy- α -D-galactopyranosyl- β -D-fructofuranoside [ie 4-chloro-4-deoxygalactosucrose]
3. 4-chloro-4-deoxy- α -D-galactopyranosyl-1-chloro-1-deoxy- β -D-fructofuranoside [ie 4,1'-dichloro-4,1-4,1'-dideoxygalactosucrose]
- 15 4. 1',6'-dichloro-1',6'-dideoxysucrose
5. 4-chloro-4-deoxy- α -D-galactopyranosyl-1,6-dichloro-1,6-dideoxy- β -D-fructofuranoside [ie 4,1',6'-trichloro-4,1',6'-trideoxygalactosucrose] also known as Sucralose (McNeil Specialty Products Company, Skillman, N.J.).
6. 4,6-dichloro-4,6-dideoxy- α -D-galactopyranosyl-6-chloro-6-deoxy- β -D-fructofuranoside [ie 4,6,6'-trichloro-4,6,6'-trideoxygalactosucrose]
- 20 7. 6,1',6-trichloro-6,1',6'-trideoxysucrose
8. 4,6-dichloro-4,6-dideoxy- α -D-galactopyranosyl-1,6-dichloro-1,6-dideoxy- β -D-fructofuranoside [ie 4,6,1',6'-tetrachloro-4,6,1',6'-tetraideoxygalactosucrose]
9. 4,6,1',6'-tetrachloro-4,6,1',6'-tetraideoxysucrose.

25 Chlorodeoxysucrose derivatives of sucrose are known in general. They may be obtained by reacting a suitably protected sucrose with a chlorinating reagent which introduces a chlorine atom at the or each desired position. Such reagents can replace a free hydroxy group by a chlorine atom or can react with an esterified hydroxy group to introduce the chlorine. Positions requiring protection may for example be esterified or blocked with
30 acetal or ether groups which can be easily removed after chlorination. Typical reagents include sulphuryl chloride to form the chlorosulphate ester which ester on treatment with chloride ions in turn gives the chlorodeoxysucrose derivatives. Further details of suitable preparative methods are given for example in U.S. Patent 4,343,934 and 4,435,440, both of

which are herein incorporated by reference in their entirety. Additional chlorodeoxysucrose derivatives can be found in U.S. Patent 4,389,394, which is herein incorporated by reference in its entirety. Mixtures of the above mentioned chlorodeoxysucrose can also be used.

The chlorodeoxysucrose derivative is preferably present in the herein described microcapsules at a concentration of from about 0.001% to about 10%, more preferably from about 0.01% to about 5%, most preferably from about 0.1% to about 3%.

OPTIONAL INGREDIENTS

Additional Agents Suitable for Use in the Core of Capsule

Optionally and preferred for use in the microcapsules of the present invention are suitable diluents. Suitable diluents can be found in U.S. Patent 4,935,243, herein incorporated by reference in its entirety. Preferred are oils such as corn, olive, rapeseed, sesame, peanut, sunflower, safflower, vegetable, or mineral. Other preferred materials include triglycerides such as capric/caprylic triglycerides (e.g., Neobee M5 [Stepan Chemical - Northfield, Illinois] and Captex 300 [Karlshams Lipid Specialties - Columbus Ohio]; distilled succinylated monoglycerides of fatty acids such as the Myverol product series (Eastman Chemicals Co.); stearate esters (Lipo) and polyethylene glycols such as PEG 400. These materials are described in further detail in U.S. Patents 6,117,835; 6,096,338; 6,083,430; and 6,045,835, each of which are herein incorporated by reference in their entirety. These are used in an amount of from about 20% to about 80%, preferably from about 40% to about 75% of the total capsule weight.

Also optionally useful in the microcapsules of the present invention are humectants. Humectants serve to retain water on/in the surfaces of the oral cavity. Examples of suitable humectants include polyhydric alcohols selected from the group consisting of ethylene glycol, propylene glycol, dipropylene glycol, butylene glycol, hexylene glycol, polyethylene glycols, glycerin sorbitol, panthenols, urea, alkoxylated glucose derivatives, such as Glucam (RTM) E-20, hexanetriol, glucose ethers, sodium hyaluronate, soluble chitosan and mixtures thereof. Glycerin and/or sorbitol are presently preferred.

The sorbitol used in the invention is sold by the Company Roquette under the trade name Neosorb P 60 W or Neosorb p-60. The glycerin used in this invention is preferably "glycerin, USP, 99.5%", most preferably that which is sold by Dow Chemical, Inc., Emery Industries, Inc. (under the name "Superol 99.5%"), and Procter & Gamble.

Humectants are preferably present in the microcapsules of the present invention at concentrations of from about 0.01% to about 12%, preferably from about 0.5% to about 8%, more preferably from about 1% to about 4%.

The core of the microcapsules of this invention may also contain any number of additional materials to provide additional breath freshening efficacy and/or sensory perceptions. Such agents may include quaternary ammonium salts such as pyridinium salts (e.g., cetyl pyridinium chloride), domiphen bromide, other cationic materials such as chlorhexidine salts, zinc salts and copper salts. Other agents such as phenolics, chlorhexidine, triclosan, peroxides, povidone-iodine, chlorine dioxide, neem, wild indigo, barberry, green tea, calendula, fennel, golden seal, chaparral, chamomile, propolis, thyme, calendula as well as additional noncationic water insoluble agents are also useful herein. Such materials are disclosed in U.S. Patent 5,043,154, Aug. 27, 1991, incorporated herein by reference in its entirety. Mixtures of the above mentioned breath control/antimicrobial agents may also be used. These breath control/antimicrobial agents are used in an amount of from about 0.001% to about 2%, preferably from about 0.005% to about 1% of the total core contents.

Antimalodorants useful in the present invention at levels necessary to produce the satisfactory masking of mouth malodor and include, but are not limited to, zinc salts, copper salts, chlorophyllins, alpha ionones, geraniol, parsley seed and mixtures thereof.

Fluoride providing compounds may be present in the microcapsules of this invention. These compounds may be slightly water soluble or may be fully water soluble and are characterized by their ability to release fluoride ions or fluoride containing ions in water. Typical fluoride providing compounds are inorganic fluoride salts such as aminefluorides, alkali metal, alkaline earth metal, and heavy metal salts, for example, sodium fluoride, potassium fluoride, ammonium fluoride, cuprous fluoride, zinc fluoride, stannic fluoride, stannous fluoride, barium fluoride, sodium fluorozirconate, sodium monofluorophosphate, aluminum mono- and difluorophosphate, fluorinated sodium calcium pyrophosphate, acidulated monofluorophosphate and mixtures thereof.

Alkali metal, tin fluoride and monofluorophosphates such as sodium and stannous fluoride, sodium monofluorophosphate and mixtures thereof are preferred.

In the microcapsules of the present invention, the fluoride providing compound is generally present in an amount sufficient to release up to about 0.15%, preferably about

0.0005% to about 0.1% and most preferably from about 0.001% to about 0.05% fluoride by weight of the preparation.

Additionally, a variety of sweetening agents, other than (and in addition to) the chlorodeoxysucrose derivatives mentioned above, may also be included in the core or the shell of the microcapsules described herein. Suitable sweeteners may be selected from the following non-limiting list: sugars such as sucrose, glucose (corn syrup), dextrose, invert sugar, fructose, and mixtures thereof, saccharin and its various salts such as the sodium or calcium salt; cyclamic acid and its various salts such as the sodium salt; the dipeptide sweeteners such as aspartame; dihydrochalcone compounds, glycyrrhizin; Stevia Rebaudiana (Stevioside); glycyrrhizin, dipotassium glycyrrhizin, phenylalanine 1-methyl ester (Aspartame); chloro derivatives of sucrose; dihydroflavinol; hydroxyguaiacol esters; L-amino dicarboxylic acid gem-diamines; L-aminodicarboxylic acid aminoalkenoic acid ester amides; and sugar alcohols such as sorbitol, sorbitol syrup, mannitol, xylitol, and the like. Also contemplated as an additional sweetener is the nonfermentable sugar substitute (hydrogenated starch hydrolysate) which is described in U.S. Pat. No. Re. 26,959. Also contemplated is the synthetic sweetener 3,6-dihydro-6-methyl-1,2,3-oxathiazin-4-one-2,2-dioxide, particularly the potassium (acesulfame-K), L-alpha-Aspartyl-N-(2,2,4,4-tatramethyl-3-thietanyl)-D-alaninamide hydrate (Alitame, a commercially available product of Pfizer, New York, N.Y.); and thaumatin (Talin).

These agents are used in an amount of from about 0.1% to about 10%, preferably from about 0.35% to about 3% of the total capsule weight. A more detailed discussion of additional as well as preferred sweetening and taste/flavor modifying materials can be found in U.S. Patents 6,121,315 and 5,284,659, both of which are herein incorporated by reference in their entirety. Mixtures of any of the additionally disclosed sweeteners can also be used.

Particularly preferred for use in the present invention, in combination with the chlorodeoxy sucrose derivative, is acesulfame. Acesulfame is the synthetic sweetener 3,6-dihydro-6-methyl-1,2,3-oxathiazin-4-one-2,2-dioxide and is, generally, incorporated into the microcapsules of the present invention as acesulfame K (Sunnett Brand Sweetener available from Hoechst Celanese, Portsmouth, Va.). Preferably the chlorodeoxysucrose derivative and acesulfame are combined at a ratio of from about 1:1 to about 9:1, more preferably from about 2:1 to about 7:3.

Vitamins such as vitamin A (retinol and carotene derivatives); vitamin B (thiamine, riboflavin, niacin, panthothenic acid, biotin, cyanocobalamin, pyridoxine, folic acid,

inositol); vitamin C (ascorbic acid); vitamin D (ergocalciferol, cholecalciferol, ergosterol); vitamin E (tocopherol); vitamin K (phytonadione, menadione, phthiocol) as well as other and more specific antioxidants can also be incorporated into the microcapsules of the present invention. Suitable as well as preferred vitamins and antioxidants can be found in U.S. patent 6,238,678, herein incorporated by reference in its entirety.

The microcapsules of the present invention may also contain one or more sensory or sensate actives to act as warming or cooling signals.

When used in the present invention, sensates or sensory actives can be present at a level of from about 0.01% to about 10%, typically from about 0.1% to about 5%, and preferably from about 0.2% to about 1%. The level is selected to provide the desired level of consumer perceived sensation and can be modified as desired. Suitable sensate technologies include mannitol, inositol, physcool®, menthol, eucalyptus, 3-l-menthoxy propane-1,2-diol, N-substituted-p-menthane-3-carboxamides and acyclic carboxamides.

3-l-menthoxy propane 1,2-diol is fully described in detail in U.S. Patent 4,459,425, issued July 10, 1984 to Amano et. al, incorporated herein by reference in its entirety. This volatile aromatic is commercially available, being sold by Takasago Perfumery Co., Ltd., Tokyo, Japan.

The N-substituted-p-menthane-3-carboxamides are fully described in U.S. Patent 4,136,163 to Watson et al., issued January 23, 1979 incorporated herein by reference in its entirety. The most preferred volatile aromatic of this class is N-ethyl-p-menthane-3-carboxamide which is commercially available as WS-3 from Wilkinson Sword Limited.

Useful acyclic carboxamides are fully described in U.S. Patent 4,230,688 to Rowsell et al., issued October 28 1980 incorporated herein by reference in its entirety. The most preferred volatile aromatic of this class is N,2,3-trimethyl-2-isopropylbutanamide which is commercially available as WS-23 from Wilkinson Sword Limited.

Suitable warming type sensory or sensate actives include anhydrous PEG, vanillyl alcohol n-butyl ether (TK-1000 supplied by Takasago Perfumery Co., Ltd., Tokyo, Japan), vanillyl alcohol n-propyl ether, vanillyl alcohol isopropyl ether, vanillyl alcohol isobutyl ether, vanillyl alcohol n-amino ether, vanillyl alcohol isoamyl ether, vanillyl alcohol n-hexyl ether, vanillyl alcohol methyl ether, vanillyl alcohol ethyl ether, gingerol, shogaol, paradol, zingerone, capsaicin, dihydrocapsaicin, nordihydrocapsaicin, homocapsaicin, homodihydrocapsaicin, ethanol, iso-propyl alcohol, iso-amylalcohol, benzyl alcohol and mixtures thereof.

Mixtures of any of the above sensory actives or sensates can also be used.

The microcapsules of the present invention may also contain sialogogues or agents that stimulate the secretion of saliva. Such agents include, but are not limited to, ascorbic acid, fumaric acid, citric acid, tartaric acid, malic acid, gluconic acid, pilocarpine, mayweed (akkal-kadha), echinacea, coleus, gentian, prickly ash, licorice, ginger, yerba santa, cardomom, monosodium glutamate and mixtures thereof.

Mucoadhesive or bioadhesives are also useful herein. Such agents include, but are not limited to, polyethylene oxide homopolymer, Carbopol®, Plasdone®, CMC, HEC, Klucel®, hydroxypropyl methylcellulose, Gantrez®, polyacrylates and mixtures thereof. These and other suitable muco- or bioadhesives along with preferred ones are detailed in U.S. Patents 4,900,522; 5,284,659; 5,458,879; 5,989,535; 6,177,096; 6,200,604; 6,207,180; 6,210,705; 6,213,126; each of which is herein incorporated by reference in its entirety.

Water or hydroalcoholic mixtures can also present in the microcapsules of the present invention. Water comprises from about 0.1% to about 15%, preferably from about 1% to about 10%, more preferably from about 1% to about 7% of the microcapsules described herein. These amounts of water include the free water which is added, plus that amount which is introduced with other materials such as with sorbitol. The water, used in the present invention should preferably be deionized, distilled, free of organic impurities and bacteria and substantially free of metal ions.

Method of Manufacture

The microcapsules of the present invention can be made using a variety of conventional techniques. One method is described after the following examples.

Industrial Applicability:

The capsules of the present invention are used by placing the capsules into the mouth and retaining them therein for a period sufficient to provide the desired effect.

The following examples further describe and demonstrate preferred embodiments within the scope of the present invention. The examples are given solely for the purposes of illustration and are not to be construed as illustrative of limitations of this invention. Many variations thereof are possible without departing from the invention's spirit and scope.

EXAMPLES

The following compositions/capsules are representative of the present invention.

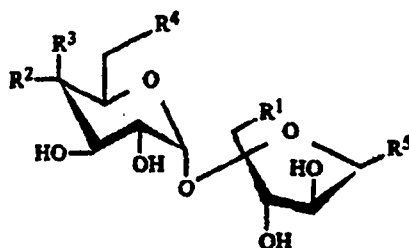
	Ex. 1	Ex. 2	Ex. 3	Ex. 4
Component	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w
Gelatin	12.570	12.320	15.070	5.250
Sorbitol	2.060	2.050	-----	-----
Acesulfame Potassium	0.1690	0.1920	-----	-----
Sucralose	0.3960	0.4490	0.641	0.700
Glycerin	-----	-----	2.04	2.04
Water	0.485	0.550	0.600	0.575
Flavor	1-10	1-10	1-10	1-10
Thymol	0.833	0.821	1.250	1.642
Methyl Salicylate	0.712	0.700	1.068	1.400
Eucalyptol	0.781	0.770	1.172	1.540
Menthol	12.439	12.261	16.159	21.522
Neobee M-5	QS to 100%	QS to 100%	QS to 100%	QS to 100%

The above compositions are prepared by mixing the components of the core in one container and the components of the shell(s) in another container. The shell(s) materials are heated to provide a fluid medium. The core and shell(s) materials are then pumped separately to a two or three fluid nozzle submerged in an organic carrier medium. The capsules formed are allowed to cool and stiffen. They are then denatured and separated for further handling.

In the above compositions any of a wide variety of other shell materials, breath control agents, sweeteners as well as other components may be used in place of or in combination with the components listed above.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A microcapsule composition, comprising a shell material and a core material, wherein said microcapsule comprises:
 - a.) an essential oil mixture, comprising thymol, eucalyptol, methyl salicylate and menthol; and
 - b.) a chlorodeoxysucrose derivative having the formula:

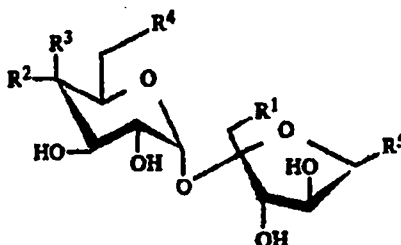


wherein R^1 represents a hydroxy group or a chlorine atom; R^2 and R^3 respectively represent a hydroxy group and a hydrogen atom, a chlorine atom and a hydrogen atom, or a hydrogen atom and a chlorine atom, the 4-position being the D-configuration; R^4 represents a hydroxy group; or, if at least two of R^1 , R^2 , R^3 and R^5 represent chlorine atoms, R^4 represents a hydroxy group or a chlorine atom; and R^5 represents a hydroxy group or a chlorine atom; provided that at least one of R^1 , R^2 , R^3 and R^5 represents a chlorine atom

and wherein the shell material is rapidly dissolving.

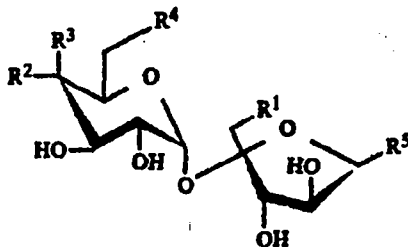
2. A microcapsule according to Claim 1, wherein the shell material is selected from the group consisting of polyvinyl alcohol, gelatin, pullulan, waxes, gums and sugar candies.
3. A microcapsule according to any one of the preceding Claims, wherein the microcapsule is in the form of a sphere or an oblong.
4. A microcapsule according to any one of the preceding Claims, wherein the microcapsule is from about 2 mm to about 9 mm in diameter and the shell wall thickness is from 30 μ m to 2 mm.
5. A microcapsule according to any one of the preceding Claims, further comprising an humectant.

6. A microcapsule according to any one of the preceding Claims, wherein the microcapsule dissolves in less than 60 seconds.
7. A microcapsule according to any one of the preceding Claims, wherein the chlorodeoxysucrose derivative is sucralose.
8. A microcapsule composition, comprising a shell material and a core material, wherein said microcapsule comprises:
- an essential oil mixture, comprising thymol, eucalyptol, methyl salicylate and menthol;
 - a chlorodeoxysucrose derivative having the formula:



wherein R^1 represents a hydroxy group or a chlorine atom; R^2 and R^3 respectively represent a hydroxy group and a hydrogen atom, a chlorine atom and a hydrogen atom, or a hydrogen atom and a chlorine atom, the 4-position being the D-configuration; R^4 represents a hydroxy group; or, if at least two of R^1 , R^2 , R^3 and R^5 represent chlorine atoms, R^4 represents a hydroxy group or a chlorine atom; and R^5 represents a hydroxy group or a chlorine atom; provided that at least one of R^1 , R^2 , R^3 and R^5 represents a chlorine atom; and

- optionally, up to 15% water
- provided that when water is added, the water is evaporated from the microcapsule during processing such that the core material remains single-phase.
9. A microcapsule composition, comprising a shell material and a core material, wherein said microcapsule comprises:
- an essential oil mixture, comprising thymol, eucalyptol, methyl salicylate and menthol;
 - a chlorodeoxysucrose derivative having the formula:



wherein R^1 represents a hydroxy group or a chlorine atom; R^2 and R^3 respectively represent a hydroxy group and a hydrogen atom, a chlorine atom and a hydrogen atom, or a hydrogen atom and a chlorine atom, the 4-position being the D-configuration; R^4 represents a hydroxy group; or, if at least two of R^1 , R^2 , R^3 and R^5 represent chlorine atoms, R^4 represents a hydroxy group or a chlorine atom; and R^5 represents a hydroxy group or a chlorine atom; provided that at least one of R^1 , R^2 , R^3 and R^5 represents a chlorine atom; and

c.) acesulfame

wherein the ratio of the chlorodeoxysucrose derivative to acesulfame is from 1:1 to 9:1.

MICROCÁPSULAS PARA LA PROTECCIÓN FRENTE AL MAL ALIENTO

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a composiciones orales en forma de microcápsulas que reducen las bacterias orales y proporcionan una protección duradera frente al mal aliento.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El uso de composiciones para el control del mal aliento tales como pastillas para el mal aliento, colutorios, gomas de mascar y similares está ampliamente extendido en la mayoría de los países desarrollados de todo el mundo. Otra forma que se ha usado son las microcápsulas que contienen un aromatizante u otro agente protector frente al mal aliento. Estas realizaciones son aceptadas debido no solo a su ventaja de prescindir de un lugar donde expectorar los colutorios, sino también debido al hecho de que se pueden tragar cuando el usuario ya no necesita los agentes activos o ya no quiere tener más la microcápsula en la boca.

Aunque se han usado las microcápsulas, todavía existe la necesidad de mejorar dichos productos.

Timol es un agente antiséptico bien conocido, también conocido como un aceite esencial, que se utiliza por su actividad antimicrobiana en una diversidad de preparaciones de colutorios. En particular, se puede utilizar timol en composiciones para la higiene oral tales como enjuagues

bucales en cantidades suficientes para proporcionar los efectos terapéuticos beneficiosos deseados. El colutorio de marca LISTERINE™ es un colutorio antiséptico bien conocido que se ha usado por millones de personas durante cien años
5 y ha demostrado su eficacia destruyendo los microbios en la cavidad oral que son responsables de la placa, gingivitis y mal aliento. Timol, junto con otros aceites esenciales tales como salicilato de metilo, mentol y eucaliptol, son ingredientes activos (por ejemplo, agentes antimicrobianos)
10 en los enjuagues bucales antisépticos tales como LISTERINE™. Estos aceites consiguen su eficacia aunque están presentes en pequeñas cantidades. Sin limitarse a ninguna teoría específica, se cree en la actualidad que la eficacia y sabor de los colutorios antisépticos tales como LISTERINE™ puede
15 deberse a la cinética de disolución y liberación de estos cuatro ingredientes activos.

Desafortunadamente, aunque el timol, junto con el resto de aceites esenciales anteriormente citados, proporciona efectos terapéuticos beneficiosos, también proporciona al
20 consumidor una percepción de aroma que puede describirse como desagradable, áspera o de sabor medicinal. Una contribución bienvenida a la técnica serían composiciones que contuvieran timol en las que se haya enmascarado de forma eficaz el sabor medicinal, áspero o desagradable del timol. Dichas
25 composiciones con el sabor enmascarado proporcionarían al

consumidor un sabor agradable y adecuado.

Los autores de la presente invención han encontrado que incorporando un derivado de clorodesoxisacarosa, se enmascara el sabor desagradable del timol, dejando al consumidor una
5 percepción del sabor agradable.

Por tanto, un aspecto de la presente invención es proporcionar microcápsulas mejoradas.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar microcápsulas que proporcionen un control del mal aliento y
10 actividad antimicrobiana mejorados.

Todavía otro aspecto de la presente invención es proporcionar procedimientos mejorados para proporcionar un control del mal aliento y reducir las bacterias orales.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar
15 un control mejorado del mal aliento y microcápsulas antimicrobianas que comprenden al menos un aceite esencial combinado con un derivado de clorodesoxisacarosa.

Estos y otros aspectos de la presente invención serán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.
20

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención, en uno de sus aspectos, se refiere a microcápsulas que comprenden un material de envuelta y un material central, conteniendo las microcápsulas
25 al menos un aceite esencial, preferiblemente, una mezcla de

timol, salicilato de metilo, eucaliptol y mentol, combinada con un derivado de clorodesoxisacarosa. Preferiblemente, las microcápsulas de la presente invención se disuelven rápidamente.

5 A no ser que se indique de otro modo, todos los porcentajes y relaciones usados en la presente memoria se dan en peso. Además, a no ser que se indique de otro modo, las medidas se realizan a 25°C.

Las composiciones de la presente invención pueden
10 comprender, están formadas esencialmente de, o están formadas de, el aceite esencial, así como ingredientes opcionales y componentes descritos en la presente memoria. Tal y como se usa en la presente memoria "formadas esencialmente de" se refiere a que la composición o componente puede incluir
15 ingredientes adicionales, pero solo si los ingredientes adicionales no alteran materialmente las características básicas y novedosas de las composiciones y procedimientos reivindicados.

El término "que se disuelve rápidamente" tal y como se
20 usa en la presente memoria, se refiere a que la microcápsula se disuelve en menos de aproximadamente 60 segundos, preferiblemente, menos de aproximadamente 30 segundos, más preferiblemente, menos de aproximadamente 15 segundos, después de colocarse la microcápsula en la cavidad oral.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los aceites esenciales, así como los componentes opcionales de las cápsulas de la presente invención se describen en los siguientes párrafos.

5 Material de la envuelta de la cápsula

Las envueltas de cápsulas de la presente invención se fabrican usando tecnología convencional de fabricación de cápsulas. El material de la envuelta de las microcápsulas de la presente invención puede ser cualquier material que sea
10 adecuado para ingestión, así como para su retención en la cavidad oral. Materiales que son adecuados incluyen gelatina, poli(alcoholes vinílicos), ceras, gomas, ésteres de sacarosa, pululanos y materiales del tipo grageas usados en pastillas y caramelos para la tos, por ejemplo. En Remington's
15 Pharmaceutical Sciences, 16ª Ed, Mack Publishing Company, Pa (1980), página 1245 y páginas 1576-1582 puede encontrarse una descripción general de cápsulas de gelatina y a base de gelatina. En las patentes de Estados Unidos 2.800.458, 3.159.585, 3.533.958, 3.697.437, 3.888.689, 3.996.156,
20 3.965.033, 4.010.038 y 4.016.098, cada una de las cuales se incorpora como referencia en la presente memoria en su totalidad, pueden encontrarse materiales y tecnología de fabricación de cápsulas adicionales.

El material de la envuelta se usa para formar cualquiera
25 de una amplia variedad de formas tales como esferas, formas

rectangulares, discos, cuadrados inflados y cilindros. El espesor de la envuelta varía preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 30 μm a aproximadamente 2 mm, preferiblemente, de aproximadamente 70 μm a aproximadamente 5 110 μm . Si las microcápsulas son esféricas, el diámetro de partícula varía por lo general en el intervalo de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 9 mm, preferiblemente, de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 7 mm.

10 Material central

Aceites esenciales

Las microcápsulas de la presente invención contienen un material central que comprende una mezcla de aceites esenciales. Preferiblemente, el material central está 15 presente en una composición monofásica. Los aceites esenciales adecuados incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, anetol, anisol, aceite de laurel, aceite de bergamota, aceite de almendras amargas, aroma de goma de mascar, aceite de hoja de cedro, cinamaldehído, aceite de 20 canela, aceite de clavo, eucaliptol, aceite de eucalipto, eugenol, aceite de lavanda, mentol, aceite de menta, aceite de sasafrás, aceite de menta piperita, aceite de menta piperita sin terpenos, aceite de timo, timol, aceite de gualtería (salicilato de metilo) o mezclas de los mismos. Los 25 aceites preferidos incluyen timol, salicilato de metilo,

eucaliptol, mentol y mezclas de los mismos.

El timol, $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)\text{OH}$ (isopropil-m-cresol) es solo ligeramente soluble en agua pero es soluble en alcohol. El salicilato de metilo ($\text{C}_6\text{H}_4\text{OHCOOCH}_3$) también conocido como
5 aceite de gualtería, proporciona además aroma al colutorio junto con una función antimicrobiana. El eucaliptol ($\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$; cineol) es un éter de terpeno y proporciona un sabor picante y fresco. El mentol ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_9(\text{C}_3\text{H}_7)\text{OH}$; hexahidrotimol) también es muy soluble en alcohol, es poco volátil y además de
10 algunas propiedades antisépticas, proporciona una sensación de frescor y de hormigueo.

En la microcápsulas de esta invención, los aceites esenciales se usan en cantidades eficaces para proporcionar actividad antimicrobiana en la cavidad oral. Por lo general,
15 la cantidad total de aceites esenciales presentes en las microcápsulas puede variar de aproximadamente 1% a aproximadamente 50% p/p, opcionalmente, de aproximadamente 5,0% a aproximadamente 45% u, opcionalmente, de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% u, opcionalmente,
20 de aproximadamente 15% a aproximadamente 25%.

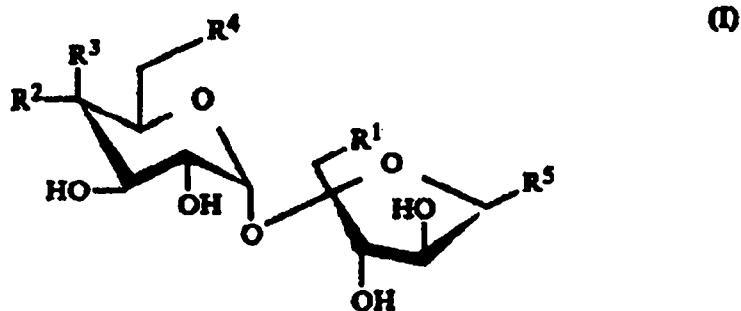
El timol se emplea preferiblemente en las microcápsulas de esta invención en cantidades de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5% p/p y, lo más preferible, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 3% p/p. El eucaliptol
25 se emplea preferiblemente en cantidades de aproximadamente

0,001% a aproximadamente 5% p/p y, lo más preferible, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 3% p/p. El mentol se emplea preferiblemente en cantidades de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 25% p/p y, lo más preferible, de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% p/p y, opcionalmente, de aproximadamente 3% a aproximadamente 15% p/p. El salicilato de metilo se emplea preferiblemente en cantidades de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5% p/p y, lo más preferible, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 3% p/p.

Componentes presentes en la envuelta o en el material central

Derivado de clorodesoxisacarosa

Las microcápsulas de la presente invención también comprenden un derivado de clorodesoxisacarosa. Los derivados de clorodesoxisacarosa de la invención tienen la fórmula general (I)



en la que R¹ representa un grupo hidroxilo o un átomo de cloro; R² y R³ representan respectivamente un grupo hidroxilo

y un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro y un átomo de hidrógeno, o un átomo de hidrógeno y un átomo de cloro, siendo la posición 4 de configuración D; R⁴ representa un grupo hidroxilo; o, si al menos dos de R¹, R², R³ y R⁵ representan átomos de cloro, R⁴ representa un grupo hidroxilo o un átomo de cloro; y R⁵ representa un grupo hidroxilo o un átomo de cloro; con la condición de que al menos uno de R¹, R², R³ y R⁵ represente un átomo de cloro.

Se espera que estos compuestos se puedan usar para reemplazar al menos parte de la sacarosa en la dieta, y por tanto, actuar como materiales no cariogénicos.

Ejemplos particulares de los compuestos de la anterior fórmula general (I) son los siguientes (se da primero el nombre sistemático, seguido por el nombre común usando "galactosacarosa" en los casos en los que está presente un sustituyente 4-cloro invertido):

1. 1'-cloro-1'-desoxisacarosa
2. 4-cloro-4-desoxi-alfa-D-galactopiranosil-beta-D-fructofuranosido [es decir, 4-cloro-4-desoxigalactosacarosa]
- 20 3. 4-cloro-4-desoxi-alfa-D-galactopiranosil-1-cloro-1-desoxi-beta-D-fructofuranosido [es decir, 4,1'-dicloro-4,1-4,1'-didesoxigalactosacarosa]
4. 1',6'-dicloro-1',6'-didesoxisacarosa
5. 4-cloro-4-desoxi-alfa-D-galactopiranosil-1,6-
- 25 dicloro-1,6-didesoxi-beta-D-fructofuranosido [es decir,

4,1',6'-tricloro-4,1',6'-tridesoxigalactosacarosa] también conocido como Sucralosa (McNeil Specialty Products Company, Skillman, N.J.).

6. 4,6-dicloro-4,6-didesoxi-alfa-D-galactopiranosil-6-
5 cloro-6-desoxi-beta-D-fructofuranosido [es decir, 4,6,6'-
tricloro-4,6,6'-tridesoxigalactosacarosa]

7. 6,1',6'-tricloro-6,1',6'-tridesoxisacarosa

8. 4,6-dicloro-4,6-didesoxi-alfa-D-galactopiranosil-
1,6-dicloro-1,6-didesoxi-beta-D-fructofuranosido [es decir,
10 4,6,1',6'-tetracloro-4,6,1',6'-tetradesoxigalactosacarosa]

9. 4,6,1',6'-tetracloro-4,6,1',6'-tetradesoxisacarosa.

Los derivados de clorodesoxisacarosa de la sacarosa son conocidos en general. Éstos se pueden obtener haciendo reaccionar una sacarosa protegida de forma adecuada con un
15 reactivo de cloración que introduzca un átomo de cloro en cada posición deseada. Tales reactivos pueden reemplazar un grupo hidroxilo libre por un átomo de cloro o pueden reaccionar con un grupo hidroxilo esterificado introduciendo el cloro. Por ejemplo, las posiciones que requieran
20 protección se pueden esterificar o bloquear con grupos acetal o éter que pueden retirarse de forma sencilla después de la cloración. Los reactivos típicos incluyen cloruro de sulfurilo para formar el éster clorosulfato, dando a su vez dicho éster al tratarse con iones cloruro derivados de
25 clorodesoxisacarosa. Detalles adicionales de los

procedimientos de preparación adecuados se pueden encontrar, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos 4.343.934 y 4.435.440, las cuales se incorporan ambas en la presente memoria como referencia en su totalidad. En la patente de
5 Estados Unidos 4.389.394, que se incorpora en la totalidad en la presente memoria como referencia, se pueden encontrar otros derivados de clorodesoxisacarosa. También se pueden usar mezclas de las clorodesoxisacarosas anteriormente citadas.

10 El derivado de clorodesoxisacarosa está presente preferiblemente en las microcápsulas descritas en la presente memoria en una concentración de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10%, más preferiblemente, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5%, lo más preferible, de
15 aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3%.

INGREDIENTES OPCIONALES

Otros agentes adecuados para usar en la parte central de las cápsulas

20 Para usar en las microcápsulas de la presente invención se prefieren y son opcionales diluyentes adecuados. Diluyentes adecuados se pueden encontrar en la patente de Estados Unidos 4.935.243, incorporada en la presente memoria como referencia en su totalidad. Los preferidos son aceites
25 como aceite de maíz, de oliva, de colza, de sésamo, de

cacahuete, de girasol, de cartamo, vegetales o minerales. Otros materiales preferidos incluyen triglicéridos como triglicéridos cápricos/caprílicos (por ejemplo, Neobee M5 [Stepan Chemical - Northfield, Illinois) y Captex 300
5 [Karlshams Lipid Specialties - Columbus Ohio]; monoglicéridos succinilados destilados de ácidos grasos tales como la serie de productos Myverol (Eastman Chemicals Co.); ésteres de estearato (Lipo) y polietilenglicoles como PEG 400. Estos materiales se describen con más detalle en las patentes de
10 Estados Unidos 6.117.835, 6.096.338, 6.083.430 y 6.045.835, cada una de las cuales se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad. Éstos se usan en una cantidad que varía de aproximadamente 20% a aproximadamente 80%, preferiblemente, de aproximadamente 40% a
15 aproximadamente 75% del peso total de la cápsula.

También son opcionalmente útiles en las microcápsulas de la presente invención los humectantes. Los humectantes sirven para retener agua sobre/en la superficie de la cavidad oral. Ejemplos de humectantes adecuados incluyen alcoholes
20 polihidroxilados seleccionados del grupo formado por etilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, butilenglicol, hexilenglicol, polietilenglicoles, glicerina, sorbitol, pantenoles, urea, derivados de glucosa alcoxilados como Glucam™ E-20, hexanotriol, éteres de glucosa,
25 hialuronato sódico, quitosán soluble y mezclas de los mismos,

Se prefieren en la presente invención la glicerina y/o el sorbitol.

El sorbitol usado en la invención se comercializa por Company Roquette con el nombre comercial Neosorb P 60 W o
5 Neosorb p-60. La glicerina usada en esta invención es preferiblemente "glicerina, USP, 99,5%", la más preferible, la comercializada por Dow Chemical, Inc., Emery Industries, Inc. (con el nombre "Superol 99,5%") y Procter & Gamble.

Los humectantes están presentes preferiblemente en las
10 microcápsulas de la presente invención en concentraciones de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 12%, preferiblemente, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 8%, más preferiblemente, de aproximadamente 1% a aproximadamente 4%.

La parte central de las microcápsulas de esta invención
15 también puede contener una serie de materiales adicionales que proporcionen una eficacia refrescante del aliento adicional y/o percepciones sensoriales. Tales agentes pueden incluir sales de amonio cuaternario como sales de piridinio (por ejemplo, cloruro de cetil piridinio), bromuro de
20 domifeno, otros materiales catiónicos como sales de clorhexidina, sales de cinc y sales de cobre. También son útiles en la presente invención otros agentes como fenoles, clorhexidina, triclosán, peróxidos, povidona-yodo, dióxido de cloro, neem, indigo silvestre, agracejo, te verde,
25 caléndula, hinojo, botón de oro (hidrastre), chaparrel,

camomila, propolis, timo, caléndula, así como otros agentes insolubles en agua no catiónicos. Tales materiales se describen en la patente de Estados Unidos 5.043.154, de 27 de agosto de 1991, incorporada en la presente memoria como
5 referencia en su totalidad. También se pueden usar mezclas de los agentes para controlar el mal aliento/antimicrobianos anteriormente citados. Estos agentes para controlar el mal aliento/antimicrobianos se usan en cantidades que varían de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 2%, preferiblemente,
10 de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 1% del contenido total de la parte central.

Agentes contra el mal olor útiles en la presente invención a niveles necesarios para producir el enmascaramiento satisfactorio del mal olor en la boca
15 incluyen, aunque sin estar limitados a los mismos, sales de cinc, sales de cobre, clorofilinas, iononas alfa, geraniol, perejil y mezclas de los mismos.

Pueden estar presentes compuestos que proporcionen fluoruro en las microcápsulas de esta invención. Estos
20 compuestos pueden ser ligeramente solubles en agua o pueden ser totalmente solubles en agua y están caracterizados por su capacidad para liberar iones fluoruro o iones que contengan fluoruro en agua. Compuestos que proporcionan fluoruro típicos son sales fluoruro inorgánicas tales como
25 fluoruros de amina, sales de metales alcalinos, de metales

alcalinotérreos y de metales pesados, por ejemplo, fluoruro
sódico, fluoruro potásico, fluoruro de amonio, fluoruro
cuproso, fluoruro de cinc, fluoruro estánnico, fluoruro
estannoso, fluoruro de bario, fluorozirconato sódico,
5 monofluorfosfato sódico, mono- y difluorfosfato de aluminio,
pirofosfato sódico cálcico fluorado, monofluorfosfato
acidulado y mezclas de los mismos.

Se prefieren los fluoruros y monofluorfosfatos de
metales alcalinos y de estaño tales como fluoruro sódico y
10 estannoso y monofluorfosfato sódico y mezclas de los mismos.

En las microcápsulas de la presente invención, el
compuesto que proporciona fluoruro está presente por lo
general en una cantidad suficiente para liberar hasta
aproximadamente un 0,15%, preferiblemente aproximadamente de
15 0,0005% a aproximadamente 0,1% y, lo más preferible, de
aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,05% de fluoruro
en peso de la preparación.

Además, también se pueden incluir en la parte central
o en la envuelta de las microcápsulas descritas en la
20 presente invención una diversidad de agentes edulcorantes,
distintos de (y además de) los derivados de
clorodesoxisacarosa citados anteriormente. Los edulcorantes
adecuados se pueden seleccionar de la siguiente lista no
limitante: azúcares como sacarosa, glucosa (jarabe de maíz),
25 dextrosa, azúcar invertido, fructosa y mezclas de los mismos,

1/28

sacarina y sus diversas sales como la sal de calcio o de sodio; ácido ciclámico y sus diversas sales como la sal sódica; los edulcorantes dipeptídicos como aspartamo; compuestos de dihidrocalcona, glicirricina; Stevia Rebaudiana
5 (Esteviosido); glicirricina, glicirricina dipotásica, 1-metil éster de fenilalanina (Aspartamo); derivados clorados de la sacarosa; dihidroflavinol; ésteres de hidroxiguayacol; gem-diaminas del ácido L-amino dicarboxílico; amidas de éster de ácidos L-aminodicarboxílicos y ácidos aminoalcanoicos; y
10 alcoholes de azúcar como sorbitol, jarabe de sorbitol, manitol, xilitol y similares. También se contempla como edulcorante adicional de un sustituto del azúcar no fermentable (hidrolizado de almidón hidrogenado) el que se describe en la patente de Estados Unidos n° de Re. 26.959.
15 También se contempla el edulcorante sintético 3,6-dihidro-6-metil-1-1,2,3-oxatiazin-4-ona-2,2-dióxido, en particular, la sal potásica (acesulfamo-K), L-alfa-aspartil-N-(2,2,4,4-tetrametil-3-tietanil)-D-alaninamida hidrato (Alitamo, un producto disponible de forma comercial de Pfizer, New York,
20 N.Y.); y taumatina (Talin).

Estos agentes se usan en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, preferiblemente, de aproximadamente 0,35% a aproximadamente 3% del peso total de la cápsula. En las patentes de Estados Unidos 6.121.315
25 y 5.284.659, las cuales se incorporan ambas como referencia

en su totalidad en la presente memoria, se puede encontrar una descripción más detallada de los edulcorantes adicionales y de los preferidos, y de los materiales modificadores del sabor/aroma. También se pueden usar mezclas de cualquiera de
5 los edulcorantes adicionalmente descritos.

Para usar en la presente invención, se prefiere particularmente, combinado con el derivado de clorodesoxisacarosa, acesulfamo. El acesulfamo es el edulcorante sintético 3,6-dihidro-6-metil-1-1,2,3-oxatiazin-
10 4-ona-2,2-dióxido y, por lo general, se incorpora en las microcápsulas de la presente invención como acesulfamo K (Sunnett Brand Sweetener disponible de Hoechst Celanes, Portsmouth, Va.). Con preferencia, el derivado de clorodesoxisacarosa y acesulfamo se combinan en una relación
15 de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 9:1, más preferiblemente, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 7:3.

Se pueden incorporar también en las microcápsulas de la presente invención vitaminas tales como vitamina A (retinol
20 y derivados de caroteno); vitamina B (tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantoténico, biotina, cianocobalamina, piridoxina, ácido fólico, inositol); vitamina C (ácido ascórbico); vitamina D (ergocalciferol, colecalciferol, ergosterol); vitamina E (tocoferol); vitamina K (fitonadiona,
25 menadiona, ftiocol) así como otros antioxidantes más

específicos. Las vitaminas adecuadas y también las vitaminas preferidas se pueden encontrar en la patente de Estados Unidos 6.238.678, incorporada en la presente memoria como referencia en su totalidad.

5 Las microcápsulas de la presente invención pueden contener también uno o más agentes sensoriales o sensitivos activos que actúen como señalizadores de calor o de frío.

Cuando se usan en la presente invención, los agentes activos sensoriales o sensitivos pueden estar presentes en
10 un nivel de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10%, de forma típica, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% y, preferiblemente, de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 1%. El nivel se selecciona para proporcionar el nivel deseado de sensación percibida por el consumidor y pueden
15 modificarse a voluntad. Las tecnologías de agentes sensitivos adecuadas incluyen manitol, inositol, Physcool®, mentol, eucalipto, 3-1-mentoxi propano-1,2-diol, p-mentano-3-carboxamidas N-sustituidas y carboxamidas acíclicas.

El 3-1-mentoxi propano 1,2-diol se describe con todo
20 detalle en la patente de Estados Unidos 4.459.425, expedida el 10 de julio de 1984 a favor de Amano et al., y se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad. Este compuesto aromático volátil está disponible comercialmente, vendiéndose por Takasago Perfumery Co., Ltd.,
25 Tokio, Japón.

Las p-mentano-3-carboxamidas N-sustituidas se describen con detalle en la patente de Estados Unidos 4.136.163 de Watson et al., expedida el 23 de enero de 1979 e incorporada en la presente memoria como referencia en su totalidad. El
5 compuesto aromático volátil más preferido de esta clase es N-etil-p-mentano-3-carboxamida, que está disponible comercialmente como WS-3, de Wilkinson Sword Limited.

En la patente de Estados Unidos 4.230.688 de Rowsell et al., expedida el 28 de octubre de 1980 e incorporada en la
10 presente memoria como referencia en su totalidad se describen con detalle carboxamidas acíclicas útiles. El compuesto aromático volátil más preferido de esta clase es N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, que está disponible comercialmente como WS-23 de Wilkinson Sword Limited.

15 Los agentes activos sensoriales o sensitivos del tipo calor adecuados incluyen PEG anhidro, n-butil éter de alcohol de vainillilo (TK-1000, suministrado por Takasago Perfumery Co, Ltd. Tokio, Japón), éter n-propílico de alcohol de vainillilo, éter isopropílico de alcohol de vainillilo, éter
20 isobutílico de alcohol de vainillilo, n-amino éter de alcohol de vainillilo, éter isoamílico de alcohol de vainillilo, éter n-hexílico de alcohol de vainillilo, éter metílico de alcohol de vainillilo, éter etílico de alcohol de vainillilo, gingerol, sogaol, paradol, cingerona, capsaicina,
25 dihidrocapsaicina, nordihidrocapsaicina, homocapsaicina,

homodihidrocapsaicina, etanol, alcohol isopropílico, alcohol isoamílico, alcohol bencílico y mezclas de los mismos.

También se pueden usar mezclas de cualquiera de los agentes sensoriales o sensitivos activos anteriores.

5 Las microcápsulas de la presente invención también pueden contener sialogogos o agentes que estimulen la secreción de saliva. Tales agentes incluyen, aunque sin estar limitados a los mismos, ácido ascórbico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido
10 glucónico, pilocarpina, manzanilla (akkal-kadha), equinacea, colio, genciana, árbol angélica, regaliz, jengibre, hierba santa, cardamomo, glutamato monosódico y mezclas de los mismos.

También son útiles en la presente memoria mucoadhesivos
15 o bioadhesivos. Tales agentes incluyen, aunque sin estar limitados a los mismos, homopolímero de poli(óxido de etileno), Carbopol®, Plasdone®, CMC, HEC, Klucel®, hidroxipropil metilcelulosa, Gantrez®, poliacrilatos y mezclas de los mismos. Estos y otros muco- o bioadhesivos
20 adecuados, junto con los preferidos, se detallan en las patentes de Estados Unidos 4.900.522, 5.284.659, 5.458.879, 5.989.535, 6.177.096, 6.200.604, 6.207.180, 6.210.705, 6.213.126; cada una de los cuales se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

25 También pueden estar presentes en las microcápsulas de

la presente invención agua o mezclas de alcohol y agua. El agua comprende de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15%, preferiblemente, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, más preferiblemente, de aproximadamente 1% a aproximadamente 5 7% de las microcápsulas descritas en la presente memoria. Estas cantidades de agua incluyen el agua libre que se añade, más la cantidad que se introduce con otros materiales como con el sorbitol. El agua, usado en la presente invención será preferiblemente desionizada, destilada y estará exenta de 10 impurezas orgánicas y bacterias y sustancialmente exenta de iones metálicos.

Procedimiento de fabricación

Las microcápsulas de la presente invención se pueden 15 preparar usando una diversidad de técnicas convencionales. Después de los siguientes ejemplos se describe un procedimiento.

Aplicación industrial

Las cápsulas de la presente invención se usan colocando 20 las cápsulas en la boca y reteniéndolas en la misma durante un período suficiente para proporcionar el efecto deseado.

Los siguientes ejemplos describen con detalle y demuestran realizaciones preferidas dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos se dan únicamente a efectos 25 ilustrativos y no se considerarán como un ejemplo de

limitación de la presente invención. Son posibles muchas variaciones de los mismos sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

5

EJEMPLOS

Las siguientes cápsulas/composiciones son representativas de la presente invención.

		Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4
	Componente	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
10	Gelatina	12,570	12,320	15,070	5,250
	Sorbitol	2,060	2,050	---	---
	Acesulfamo potásico	0,1690	0,1920	---	---
	Sucralosa	0,3960	0,4490	0,641	0,700
	Glicerina	---	---	2,04	2,04
15	Agua	0,485	0,550	0,600	0,575
	Aroma	1-10	1-10	1-10	1-10
	Timol	0,833	0,821	1,250	1,642
	Salicilato de	0,712	0,700	1,068	1,400
	metilo	0,781	0,770	1,172	1,540
20	Eucaliptol	12,439	12,261	16,159	21,522
	Mentol	c.s.p.100%	c.s.p.100%	c.s.p.100%	c.s.p.100
	Neobee M-5				%

Las composiciones anteriores se preparan mezclando los componentes de la parte central en un recipiente y los componentes de la envuelta o envueltas en otro recipiente.

Los materiales de la envuelta o envueltas se calientan proporcionando un medio fluido. Los materiales de la parte central y de la envuelta o envueltas se bombean por separado a continuación a una boquilla de dos o tres fluidos, 5 sumergida en un medio vehículo orgánico. Las cápsulas formadas se dejan enfriar y ponerse rígidas. A continuación, éstas se desnaturalizan y separan para su posterior manipulación.

En las composiciones anteriores se pueden usar en lugar, 10 o en combinación con los componentes listados antes, cualquiera de una amplia gama de otros materiales de envuelta, agentes para controlar el mal aliento, edulcorantes, así como de otros componentes.

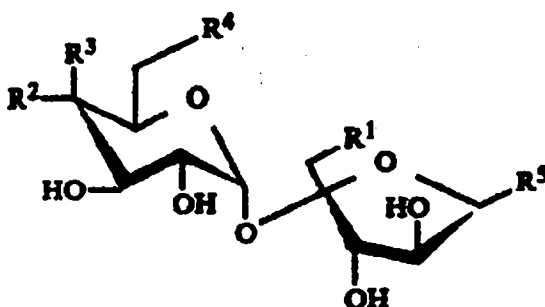
Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Una composición de microcápsula, que comprende un material de envuelta y un material central, en la que dicha microcápsula comprende:

a) una mezcla de aceites esenciales, que comprende timol, eucaliptol, salicilato de metilo y mentol; y

b) un derivado de clorodesoxisacarosa que tiene la fórmula:



en la que R¹ representa un grupo hidroxilo o un átomo de cloro; R² y R³ representan respectivamente un grupo hidroxilo y un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro y un átomo de hidrógeno, o un átomo de hidrógeno y un átomo de cloro, siendo la posición 4 de configuración D; R⁴ representa un grupo hidroxilo; o, si al menos dos de R¹, R², R³ y R⁵ representan átomos de cloro, R⁴ representa un

grupo hidroxilo o un átomo de cloro; y R^5 representa un grupo hidroxilo o un átomo de cloro; con la condición de que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^5 represente un átomo de cloro

5 y en la que el material de la envuelta se disuelve rápidamente.

2. Una microcápsula según la reivindicación 1, en la que el material de la envuelta se selecciona del grupo formado por poli(alcohol vinílico), gelatina, pululano,
10 ceras, gomas y grageas.

3. Una microcápsula según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la microcápsula tiene la forma de una esfera o es rectangular.

4. Una microcápsula según una cualquiera de las
15 reivindicaciones anteriores, en la que la microcápsula tiene un diámetro que varía de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 9 mm y el espesor de pared de la envuelta varía de 30 μ m a 2 mm.

5. Una microcápsula según una cualquiera de las
20 reivindicaciones anteriores, que comprende además un humectante.

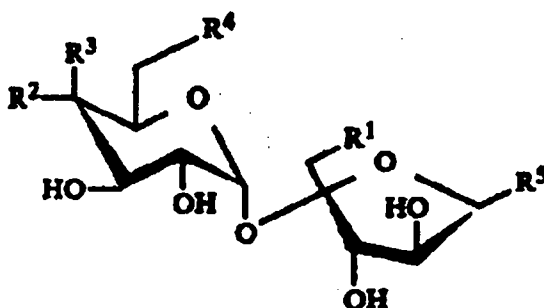
6. Una microcápsula según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la microcápsula se disuelve en menos de 60 segundos.

25 7. Una microcápsula según una cualquiera de las

reivindicaciones anteriores, en la que el derivado de clorodesoxisacarosa es sucralosa.

8. Una composición de microcápsula, que comprende un material de envuelta y un material central, en la que dicha microcápsula comprende:

- a) una mezcla de aceites esenciales, que comprende timol, eucaliptol, salicilato de metilo y mentol; y
- b) un derivado de clorodesoxisacarosa que tiene la fórmula:



en la que R¹ representa un grupo hidroxilo o un átomo de cloro; R² y R³ representan respectivamente un grupo hidroxilo y un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro y un átomo de hidrógeno, o un átomo de hidrógeno y un átomo de cloro, siendo la posición 4 de configuración D; R⁴ representa un grupo hidroxilo; o, si al menos dos de R¹, R², R³ y R⁵ representan átomos de cloro, R⁴ representa un grupo hidroxilo o un átomo de cloro; y R⁵

representa un grupo hidroxilo o un átomo de cloro;
con la condición de que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3
y R^5 represente un átomo de cloro; y

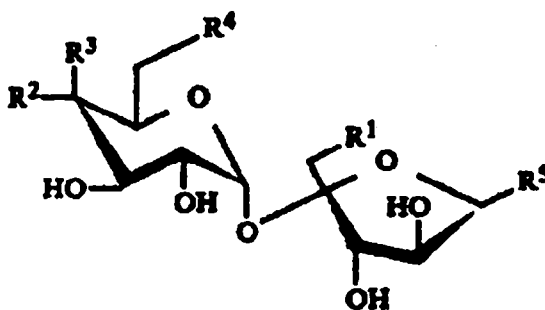
c. . opcionalmente, hasta un 15% de agua

5 con la condición de que, cuando se añade agua, el agua
se evapora de la microcápsula durante el procesado de
forma que el material central permanece en una única
fase.

9. Una composición de microcápsula, que comprende un
10 material de envuelta y un material central, en la que dicha
microcápsula comprende:

a) una mezcla de aceites esenciales, que
comprende timol, eucaliptol, salicilato de
metilo y mentol; y

15 b) un derivado de clorodesoxisacarosa que tiene
la fórmula:



en la que R^1 representa un grupo hidroxilo o un
átomo de cloro; R^2 y R^3 representan respectivamente
25 un grupo hidroxilo y un átomo de hidrógeno, un

átomo de cloro y un átomo de hidrógeno, o un átomo de hidrógeno y un átomo de cloro, siendo la posición 4 de configuración D; R^4 representa un grupo hidroxilo; o, si al menos dos de R^1 , R^2 , R^3 y R^5 representan átomos de cloro, R^4 representa un grupo hidroxilo o un átomo de cloro; y R^5 representa un grupo hidroxilo o un átomo de cloro; con la condición de que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^5 represente un átomo de cloro; y

10 c) acesulfamo

en la que la relación de derivado de clorodesoxisacarosa a acesulfamo varía de 1:1 a 9:1.

RESUMEN

La presente invención se refiere a composiciones orales en forma de microcápsulas que reducen las bacterias orales y proporcionan una protección duradera frente al mal aliento, 5 que comprenden una mezcla seleccionada de aceites esenciales y un derivado de clorodesoxisacarosa.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Lumb, J. Trevor
PFIZER INC.
201 Tabor Road
Morris Plains, New Jersey 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOV 25 2002

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

12/11/2002

Applicant's or agent's file reference

PC20002ADCL

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/ IB 02/ 01449

International filing date (day/month/year)

26/04/2002

Priority date (day/month/year)

11/06/2001

Applicant

WARNER-LAMBERT COMPANY

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/

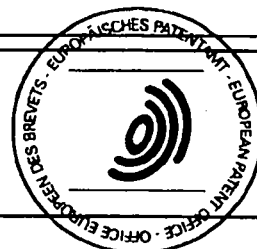


European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands
Tel.: (+ 31-70) 340-2040
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

CARDENAS C E

Tel. (+ 49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application NoPCT/ IB 02/ 01449

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/IB 02/01449

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K7/16

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)

IPC 7 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, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 338 978 A (WARNER LAMBERT CO) 25 October 1989 (1989-10-25) column 1, line 1-32 column 2, line 1-20 column 5, line 48-52 column 6, line 25-29 ---	1-9
Y	WO 93 11754 A (PROCTER & GAMBLE) 24 June 1993 (1993-06-24) the whole document ---	1-9
A	WO 95 01156 A (PROCTER & GAMBLE) 12 January 1995 (1995-01-12) the whole document --- -/--	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

1 August 2002

Date of mailing of the international search report

20/08/2002

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

Sierra Gonzalez, M

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 435 440 A (HOUGH LESLIE ET AL) 6 March 1984 (1984-03-06) cited in the application the whole document ----	1-9
A	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; TAKAHASHI, HIROKAZU ET AL: "Dentifrice compositions containing easily decomposable microcapsules and fragrant substances" retrieved from STN Database accession no. 127:267847 CA XP002208371 abstract & JP 09 241139 A (KAO CORP., JAPAN) 16 September 1997 (1997-09-16) -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 02/01449

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0338978	A	25-10-1989	US 4945087 A	31-07-1990
			AU 3160289 A	05-10-1989
			BR 8901426 A	14-11-1989
			DE 68902572 D1	01-10-1992
			DE 68902572 T2	18-02-1993
			DK 155389 A	01-10-1989
			EP 0338978 A2	25-10-1989
			ES 2052060 T3	01-07-1994
			FI 891501 A	01-10-1989
			GR 3005530 T3	07-06-1993
			JP 1287016 A	17-11-1989
			JP 2053676 C	23-05-1996
			JP 4063045 B	08-10-1992
			NO 891291 A	02-10-1989
			NZ 228518 A	26-02-1990
			PT 90171 A ,B	10-11-1989
			ZA 8901185 A	29-11-1989
WO 9311754	A	24-06-1993	CA 2125483 A1	24-06-1993
			EP 0616526 A1	28-09-1994
			FI 942765 A	10-06-1994
			NO 942170 A	10-06-1994
			TR 27527 A	07-06-1995
			US 5286496 A	15-02-1994
			WO 9311754 A1	24-06-1993
			US 5382424 A	17-01-1995
WO 9501156	A	12-01-1995	US 5370864 A	06-12-1994
			WO 9501156 A1	12-01-1995
			US 5620707 A	15-04-1997
US 4435440	A	06-03-1984	GB 1543167 A	28-03-1979
			AT 360321 B	12-01-1980
			AT 4877 A	15-05-1980
			AT 364087 B	25-09-1981
			AT 784079 A	15-02-1981
			AT 365605 B	10-02-1982
			AT 784179 A	15-06-1981
			AU 502079 B2	12-07-1979
			AU 2111877 A	13-07-1978
			BE 850180 A1	02-05-1977
			CA 1076110 A1	22-04-1980
			CA 1096233 A2	24-02-1981
			CH 624835 A5	31-08-1981
			CY 1150 A	10-09-1982
			DE 2700036 A1	21-07-1977
			DE 2700917 A1	21-07-1977
			DE 2759739 C2	24-05-1984
			DK 7077 A ,B,	09-07-1977
			ES 454909 A1	01-04-1978
			FR 2337762 A1	05-08-1977
			FR 2337733 A1	05-08-1977
			GR 62478 A1	13-04-1979
			HK 79284 A	26-10-1984
			IE 44757 B1	24-03-1982
			IL 51227 A	30-12-1979
			IT 1082501 B	21-05-1985
			JP 1048237 C	28-05-1981

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. Patent Application No

PCT/IB 02/01449

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4435440	A	JP 52087275 A	20-07-1977
		JP 55040019 B	15-10-1980
		KE 3218 A	09-07-1982
		LU 76533 A1	17-06-1977
		MY 1983 A	31-12-1983
		NL 7700192 A ,B,	12-07-1977
		NO 770068 A ,B,	11-07-1977
		NO 800785 A ,B,	11-07-1977
		NZ 183033 A	06-03-1978
		PT 66040 A ,B	01-02-1977
		SE 424039 B	28-06-1982
		SE 7700057 A	09-07-1977
		TR 19279 A	27-10-1978
		US 4549013 A	22-10-1985
		YU 3977 A1	31-10-1983
		ZA 7607563 A	30-11-1977
JP 9241139	A	16-09-1997	NONE

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference PC20002ADCL	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/IB 02/ 01449	International filing date (day/month/year) 26/04/2002	Priority date (day/month/year) 11/06/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K7/16		
Applicant WARNER-LAMBERT COMPANY		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This **REPORT** consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

- This report contains indications relating to the following items:
 - ☒ Basis of the report
 - ☐ Priority
 - ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - ☐ Lack of unity of invention
 - ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - ☐ Certain documents cited
 - ☐ Certain defects in the international application
 - ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 21/06/2002	Date of completion of this report 07/11/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel.: (+ 31-70) 340-2040 Fax: (+ 31-70) 340-3016	Authorized officer FLETCHER A S Tel. (+ 49-89) 2399 2828



REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓		()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 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 de trazado		()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA ()		INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

ANDREA ROSSE

Fecha:



Folio 57

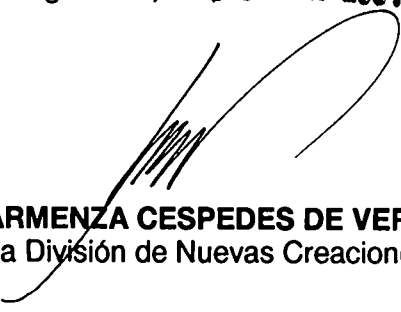
2020
Bogotá DC

Doctor(a)
CARLOS R OLARTE
Apoderado(a)
WARNER LAMBERT COMPANY LLC

REFERENCIA:	Radicación No.	03 107807
	Solicitud Internacional	PCT/IB2002/01449
	Fecha inicio fase nacional	11/01/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	1309
	Oficio No.	54
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 30 ENE. 2004


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

202055