

Q.F.
R

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-98267

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO ENJUAGUE BUCAL REFRESCANTE DEL ALIENTO, ANTIMICROBIANO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/44

71. SOLICITANTE COLGATE - PALMOLIVE COMPANY

DOMICILIO NEW YORK, NEW YORK, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO RAMIRO CASTRO DUQUE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 01/10/2004.

SS

PETITORIO

AS: 95.240



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 04190257 DEBER-20 folios: 54
 Fecha (USD): 2004-10-01 17:11:41
 Trámite: 041 PCT-PATENT 379 FASE NCT 411 PRESENTAR
 Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

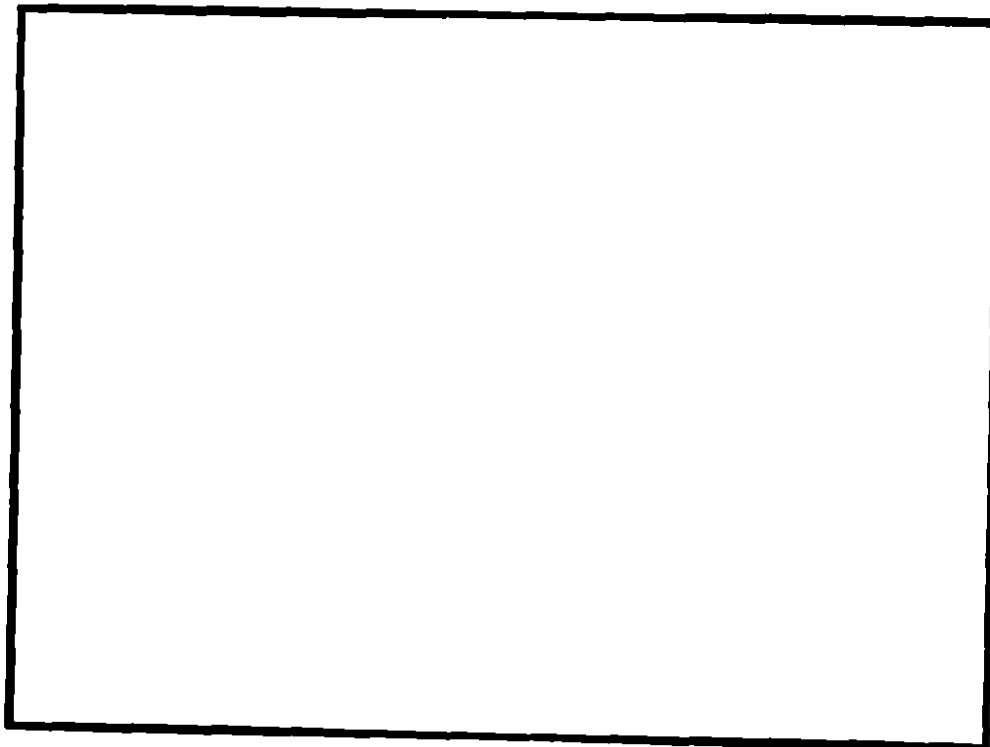
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: COLGATE - PALMOLIVE COMPANY Dirección: 300 Park Avenue, New York, NY 10022, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos Lugar de Constitución: Estados Unidos Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>170.322 TP 1003</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Karen J. De Pierro, Lisa Christina-Beck, Hollandra P. Niles, Nuran Nabi, Alexander J. Simons, John P. Curtis Dirección: 9 Overbrook Road, Piscataway, NJ 08854, US; 1 Gossetown Road, Clinton, NJ 08809, US; 575 Easton Avenue, Apt. 15C, Somerset, NJ 08873, US; 58 Kinglet Drive South, Cranbury, NJ 08512, US; 538 New Brunswick Road, Somerset, NJ 08873, US; 167 Mountain Road, Alpha, NJ 08885, Estados Unidos de América (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente)		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US03/06204</u> Fecha <u>27-02-2003</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/075885 A1</u> Fecha <u>18-09-2003</u>			
6 Título (54): <u>ENJUAGUE BUCAL REFRESCANTE DEL ALIENTO, ANTIMICROBIANO</u> <u>ver folio 60</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 3/100 / A61K 31/44</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	04-03-2002	60361.511
	US	05-02-2003	10/358.710
9 Comprobante de pago No. <u>04-06-769</u> Fecha <u>29-09-2004</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página:			

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$422.000
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Protocolo No. 131
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otras Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA:

C.C. 170.322 de Bogotá T.P. 1003 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

63

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 04096267 02000000 Folios: 34
Fecha (GMD): 2534-10-01 17:10:41
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE E2CI 411 PRESENTA
Dependencia: 0020 DIVISION DE INVENTOS CIENTÍFICOS

MIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 66,789
FECHA : AGOSTO 24 DE 2004

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIBARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	12689673	24/08/2004	4,220,000.00

C O N C E P T O

CANT. HISTÓRICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRÁMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SEI: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

S
X**Anti-Microbial Breath Freshening Mouthrinse****Field of The Invention**

5 This invention relates to an anti-microbial breath freshening mouthrinse that contains cetylpyridinium chloride (abbreviated herein to "CPC") and zinc ion. More particularly the invention relates to a mouthrinse that contains CPC and zinc ion and an ionone terpene ketone.

10

BACKGROUND OF THE INVENTION

It has been known that a mouthrinse composition that contains zinc ions and alpha or beta ionone terpene is effective to reduce mouth odor in humans. This is discussed in U.S. Patent 4,689,214. The zinc ion is provided by a non-toxic organic zinc or inorganic
15 zinc compound. These compositions are effective in counteracting breath odors. However, it has been found that mouthrinse compositions that contain CPC and zinc ions, and in particular zinc acetate have an improved effect in providing fresher breath. This composition can also contain alpha or beta ionone terpenes for additional counteracting of breath odors. However, it is a synergistic anti-microbial effect of CPC
20 and zinc ions that is most effective in providing fresher breath.

Brief Summary of The Invention

A new mouthrinse containing cetylpyridinium and zinc salt (CPC/Zn) significantly reduced mouthodor scores caused by volatile sulfur compounds in clinical studies versus
25 a control rinse. It also can contain an ionone terpene. This investigation examined the antimicrobial effects of these rinses in laboratory and clinical studies. Laboratory tests were performed with oral bacteria with alamar blue, a redox dye that rapidly detects bacterial viability. A Treatment of *A. viscosus*, *S. sanguis*, and *S. mutans* by CPC/Zn resulted in a 25, 35 and 16% decrease in bacterial viability respectively versus a control
30 In one study a randomized, double blind clinical study with volunteer subjects was conducted to confirm these laboratory results. After a washout phase, the subjects abstained from oral hygiene and provided a saliva sample for determining the total and

76

oral odorigenic producing bacteria on enriched and indicator plates. Mouthrinses were used once and the subjects sampled at 90 and 180 minutes post treatment for total and oral odorigenic bacteria. In a comparison to a control, the decrease of total bacteria following CPC/Zn use at 90 and 180 minutes were 59.9% and 32.1% respectively. The use of CPC/Zn resulted in 61.7% and 72.5% decrease of odorigenic bacteria at 90 and 180 minutes respectively versus a control rinse. The decrease in bacteria with a CPC/Zn rinse was significantly higher than the control rinse at all post-use time points.

Detailed Description of The Invention

10

There are various strains of bacteria that are present in the mouth. Many of these aid in the production of volatile sulfur compounds that cause mouth odor. These include the following bacteria:

15

Actinobacillus

Actinomycetemitans

Campylobacter recta

Capnocytophaga sp.

Eikenella corrodens

Fusobacterium nucleatum

20

Porphyromonas gingivalis

Prevotella intermedia

Actinomyces naeslundii

Actinomyces viscosus

Actinomyces mutans

25

Streptococcus mutans

Streptococcus sanguis

30

For a mouthrinse the CPC will be in the mouthrinse composition in an amount of about 0.0005 percent to about 3 percent by weight, and preferably about 0.01 percent to about 1 percent by weight. The primary component of such a mouthwash usually will be water.

In accordance with a preferred embodiment, this invention relates to an oral composition consisting essentially of a non-toxic zinc compound, usually with salt, in an amount which provides at least about 0.01 mg of zinc ions in 1 ml of water. The ratio of zinc ions to the CPC being about 100:1 to 2:1 by weight, and preferably about 50:1 to about 4:1 by weight.

The zinc compounds that provide zinc ions for use in combination with the CPC may be any physiologically acceptable zinc compound including water soluble (inclusive of sparingly water soluble) organic and inorganic zinc compounds. The water-soluble zinc compounds (at least 1% soluble) are preferred. Examples of suitable zinc compounds that may be employed include:

zinc acetate	zinc fluoride
zinc ammonium sulfate	zinc formate
zinc bromide	zinc iodide
zinc chloride	zinc nitrate
zinc chromate	zinc phenol sulfonate
zinc citrate	zinc salicylate
zinc dithionate	zinc sulfate
zinc fluosilicate	zinc gluconate
zinc tartarate	zinc succinate
zinc glycerophosphate	

25

Other zinc compounds disclosed in U.S. Patent No. 4,138,477 having a solubility of at least about 0.01 mg of zinc ions per ml water are incorporated by reference.

The zinc compounds is present in amounts which provides about 0.01-5% by weight of zinc ions and preferably about 0.02-1% of zinc ions by weight in the oral composition.

30

The mouthrinse composition preferably also will contain an alpha or beta ionone terpene. Ionone is a ketone terpene derivative containing one ketonic carbonyl group. The basic ionone formula is $(CH_3)_3(C_6H_5)_2(CH CO CH_3)_3$. It is available as alpha-ionone (b.p. 120 degree. C.) and beta-ionone (b.p. 135 degree.), both of which are colorless liquids and slightly soluble in water. It is employed in oral compositions in amounts such that the ratio of zinc ions to ionone is about 1,000: 1 to 10 :1 by weight. Other variants of ionone such as gamma-ionone dihydroionone and alphasethyl ionone may also be employed. These include isomeric forms of ionones, e.g. irone. It is convenient to employ it in oral compositions in amounts of about 0.0005-1% by weight, preferably about 0.001-1%.

10 Alpha-ionone is the preferred mouthrinse ionone variant.

Any suitable flavoring or sweetening materials may be employed in the mouthrinse or other composition. The presence of flavoring oil improves the taste of the zinc-containing product. Examples of suitable supplemental flavoring oils include oils of spearmint, peppermint, wintergreen, sassafras, clove, sage eucalyptus, marjoram, cinnamon, lemon and orange, as well as methylsalicylate. Mint oils such as oil of peppermint is most preferred. Suitable sweetening agents include sucrose, lactose, maltose, sorbitol, sodium cyclamate, saccharine, acetosulfam, N-1 alpha.-aspartyl-1-phenylalanine-methyl ester ("aspartame"), xylitol, chalcone materials. Suitably, flavor and sweetening agents may together comprise from about 0.01 to 5% by weight or more of the compositions of the instant invention, each typically being about 0.005-2.5%.

15
20

A fluorine-containing compound having a beneficial effect on the care and hygiene of the oral cavity, e.g., diminution of enamel solubility in acid and protection of the teeth against decay may also be incorporated in the composition. Examples thereof include sodium fluoride, potassium fluoride, potassium stannous fluoride ($SnF_2 \cdot KF$), sodium hexafluorostannous, stannous chlorofluoride, sodium fluorozirconate, and sodium monofluorophosphate. These materials, which disassociate or release fluorine-containing ions in water, suitably may be present in an effective but non-toxic amount, usually within the range of about 0.01 to 1% by weight of the water-soluble fluorine content thereof.

25
30

When the oral preparation is a liquid such as mouth rinse or mouth spray which typically contains 20-99% by weight of an aqueous vehicle comprising non-toxic lower aliphatic, preferably having about 1-30% by weight alcohol such as ethanol, n-propyl, or isopropyl alcohol with the remainder water. Flavor and/or sweetener and surface active agent are also generally present. Mouth sprays also contain a suitable amount of an orally acceptable propellant materials such as a fluorocarbon, e.g. Freon or isobutane to propel the spray from a pressurized container. The CPC/Zn/ioneone can also be delivered in dentifrices, gums, lozenges, breathe strips or any other technique suitable to deliver the material into the mouth.

The oral presentations should have a pH practicable for use. The pH range of about 4-9, preferably about 5-7.5, is considered the most practicable for use.

The following examples further illustrate preferred embodiments of the invention.

Example 1

Two mouthrinse formulations were formulated. Mouthrinse A contains CPC and mouthrinse B no CPC. Each contains zinc acetate and alpha ioneone. The formulations are as set out in Table 1.

7/10

Table 1
Mouthrinse Compositions (%)

Ingredients	Mouthrinse A	Mouthrinse B
	<u>CPC/Zinc Acetate/Alpha ionone</u>	<u>Zinc Acetate/Alpha ionone</u>
5 Ethyl Alcohol	10.00	10.00
Cetylpyridinium Chloride	0.05	0.00
Zinc Acetate Dihydrate	0.40	0.40
Alpha Ionone	0.022	0.022
10 Flavor	0.198	0.198
Glycerine	7.50	7.50
Sorbitol	7.50	7.50
Sodium Saccharin	0.030	0.030
Benzoic Acid	0.05	0.05
15 PEG 40 Sorbitan Diisostearate	1.00	2.00
Hydrochloric Acid	0.08	0.08
Water (Deionized/Purified)	73.1695	72.2195
FD&C Blue No. 1	0.0005	0.0005

20 The antibacterial effect of mouthrinses A and B was evaluated against oral bacteria by measuring maximum inhibitory dilution (MID) of the mouthrinse that inhibit bacterial growth. The results, summarized in Table 2, showed that mouthrinse A has higher MID values than mouthrinse B against representative oral bacteria which are implicated in the production of mouth malodor, plaque and gingivitis. These results clearly showed that

25 addition of CPC to Zn acetate enhanced the antibacterial efficacy when compared to Zn acetate and alpha ionone.

Table 2 shows that addition of CPC to zinc acetate and alpha ionone provided improved antibacterial efficacy of the combination compared to zinc acetate and alpha ionone. This

30 is an enhanced destruction of mouth bacteria in the combination of CPC and zinc. Mouthrinse A is effective in killing odorigenic bacteria at much lower concentrations is seen in the MID values.

Table 2

<u>Maximum Inhibitory Dilution</u>			
5	Bacterial Strain	<u>Mouthrinse A</u>	<u>Mouthrinse B</u>
		<u>CPC/Zinc Acetate/Alpha ionone</u>	<u>Zinc Acetate/Alpha ionone</u>
	Actinobacillus-		
	Actinomyces comitans	107	64
10	Campylobacter recta	128	24
	Capnocytophaga sp.	43	13
	Eikenella corrodens	128	16
	Fusobacterium nucleatum	128	96
	Porphyromonas gingivalis	256	128
15	Prevotella intermedia	427	235
	Actinomyces naeslundii	96	8
	Actinomyces viscosus	91	8
	Streptococcus mutans	192	6
	Streptococcus sanguis	64	24

20

Example 2

The mouthrinses of the Table 1 also were tested clinically on volunteer subjects. Mouth odor reduction efficacy of the rinses was evaluated in two clinical studies conducted in humans. Mouth odor of the subjects was scored by human judges. The subjects rinsed in the morning after a baseline reading and then were evaluated again at 4 hours and 8 hours. The subjects rinsed again before bed and evaluated again in the next morning for the overnight scores.

subjects according to malodor scores 0 through 5. 0 is equal to no odor, 1 is equal to questionable odor, 2 is equal to faint odor, 3 is equal to moderate odor, 4 is equal to strong odor and 5 is equal to very strong odor. Results of the clinical studies are summarized in Table 1. Mouthrinse B containing Zn acetate and (X-ionone significantly

30

7/12

reduced mouth odor at 4 hours, 8 hours and overnight compared to baseline value. However, mouth odor level at each time point was above moderate odor and close to strong odor. Mouthrinse A containing CPC, Zn acetate and (alpha ionone also significantly reduced mouth odor at 4 hours, 8 hours, and overnight compared to baseline. However, in the case of mouthrinse A, mouth odor level at each time point was lower than mouthrinse B and it was in the range of the faint odor to moderate odor. The effect of mouthrinse A and B on mouth odor was also expressed in terms of percent reduction from baseline and shown as (%) next to each time point in Table 1. Results clearly showed that mouthrinse B provided higher percent reduction than mouthrinse A at each time point.

Table 3

Study#	Treatment	No. of Subjects	Mouth Odor Scores				Significance
			Baseline	4 hours	8 hours	overnight	
15	A. Zinc Acetate/ionone	44	4.19	3.11 (26%)	3.27% (23%)	3.64 (12%)	p<0.01
	B. CPC/Zn acetate/ionone	47	3.96	2.31 (57%)	2.34% (27%)	3.06 (21%)	p<0.01

Example 3

A randomized 2 cell double blind clinical study was conducted on 17 volunteer subjects using a placebo mouthrinse and a mouthrinse containing active ingredients 0.05% CPC, 0.4% zinc acetate and 0.022% alpha ionone. The study was directed to a reduction in volatile sulfur compounds (VCS).

The subjects had a 5 day washout period before the study and between the use of each mouthrinse. An initial baseline evaluation then was conducted. Each volunteer then rinsed their mouths with 15 mls of the assigned mouthrinse for 30 seconds. They returned in three hours for a post-treatment evaluation. Then that night prior to bed time each rinsed again with the same amount of the assigned mouthrinse for the same period of time. Each of the volunteer subjects was evaluated the following morning. The evaluations consisted of each subject keeping their mouths closed and breathing only through their nostrils for 10 minutes. A Teflon tube then was inserted through the subjects lips and two samples of breaths taken from the mouths by means of a pump. The breath samples were sent to a gas chromatograph and analyzed for the volatile sulfur compounds hydrogen sulfide, methyl mercaptan and dimethyl sulfide. These are components of breath malodor.

The three hour breath freshening results with regards to the presence of volatile sulfur compounds is given in Table 3 with overnight results given in Table 4.

Table 3

Treatment Rinse	N	Initial Mean (ng/ml)	Final Mean (ng/ml)	% Reduction
-----------------	---	----------------------	--------------------	-------------

CPC/Zn/ionone	17	15.31 (± 3.92)	5.69 (± 2.62)	62.8% (p<0.05)
Placebo (T) —	17	14.42 (± 3.15)	10.32 (± 4.18)	28.4 (p<0.05)

5

Table 4

Treatment	N	Initial Mean (ng/ml)	Final Mean (ng/ml)	% Reduction
10 <u>Rinse</u>				
CPC/Zn/ionone	17	15.31 (± 3.92)	7.38 (± 2.71)	51.8% (p<0.05)
Placebo (I)	17	14.42 (± 3.15)	13.17 (± 4.02)	8.67% (p>0.05)

15

The 3 hour and overnight results for the CPC/Zn/alpha ionone mouthrinse shows a significant improvement in the redirection of volatile sulfur compounds which are a primary component in mouth odor when zinc ions are present. The zinc ions have a synergistic affect in the reduction of mouth odor.

20

Example 4

25 A clinical study was conducted on volunteer subjects for the decrease in oral bacteria with mouthwash that contained zinc ions CPC and alpha ionone. The concentrations were the same as in Example 3. The volunteer subjects after a 7 day washout period using a Colgate toothpaste with fluoride. The volunteer subjects then gargled 15 ml of mouthwash for 30 seconds. Each then was tested at 90 minutes and 180 minutes for the

presence of *A. viscosus*, *S. sanguis*, and *S. mutans*. Each volunteer subject refrained from eating and drinking for the three hour period of the test. Saliva samples were taken from each volunteer subject and plated on 2 media (to enumerate total salivary bacteria) and on indicator plates to enumerate odorogenic hydrogen sulfide producing bacteria.

- 5 The analysis for the above bacteria was conducted using the Alamar blue fluorescence Method. The results as a percent decrease in bacteria is given in Table 5.

10

Table 5

Parameter	90 Minutes	180 Minutes
15 Salivary Bacteria	59.9	32.1
Odorogenic Bacteria	61.7	72.5

20

The decrease is more evident at 90 minutes with some bacterial regenerations at 180 minutes.

CLAIMS**We Claim:**

1. An oral synergistic volatile sulfur compound breath-odor controlling composition
5 comprising a non-toxic zinc compound and cetylpyridinium chloride, the ratio of zinc
ions to cetylpyridinium chloride being about 1000:1 to 2:1 by weight, said zinc
compound being present in the amount of about 0.01 to 5% by weight and said
cetylpyridinium chloride being present in amount of about 0.0005 to 3% by weight.
- 10 2. An oral composition as in claim 1 wherein said zinc compound is present in amount of
about 0.02 to 2% by weight of zinc compound and cetylpyridinium chloride is present in
amounts of about 0.001 to 1% by weight.
3. An oral composition as in claim 2 wherein said zinc compound is selected from the
15 group consisting of zinc chloride and zinc acetate.
4. An oral composition as in claim 1 wherein said composition contains an ionone
terpene ketone, said ionone being present in an amount of about 0.0005% to 2% by
weight.
- 20 5. An oral composition as in claim 4 wherein said zinc compound is present in an amount
of about 0.02 to 2% by weight said cetylpyridinium chloride is present in an amount of
about 0.001 to 1 % by weight and said ionone is present in an amount of about 0.001 to
1% by weight.
- 25 6. An oral composition as in claim 4 wherein said ionone terpene ketone is selected from
the group consisting of alpha-ionone, beta-ionone, gamma-ionone, dihydroionone, alph-
methylionone and ionone.
- 30 7. An oral composition as claimed in claim 6 wherein said ionone ketone terpene is
alpha-ionone.

12

8. An oral composition as claimed in claim 4 wherein said zinc compound is selected from the group consisting of zinc chloride and zinc acetate.

5 9. An oral composition as claimed in claim 5 wherein said compound salt is zinc chloride.

10 10. An oral composition as claimed in claim 1 wherein said composition comprises a liquid portion comprising water and humectant and a solid portion comprising a gelling agent and said oral composition is a dentifrice.

11. An oral composition as in claim 4 wherein said ionone ketone terpene derivatives is present in a component of a flavoring oil in amounts of about 0.5 to 1% by weight of said flavoring oil.

15 12. An oral composition as in claim 11 wherein said flavoring oil is oil of peppermint which oil of peppermint is present in said oral composition in amounts of about 0.005 to 2% by weight.

20 13. An oral composition as in claim 1 wherein said composition comprises an aqueous alcohol compositions wherein said alcohol is a non-toxic lower aliphatic alcohol and said oral preparation is a mouthrinse or mouthspray.

25 14. A method of synergistically countering volatile sulfur compound breath odor which consists of cetylpyridinium chloride essentially of dispersing in the oral cavity an oral preparation comprising a zinc compound which provides about 0.01 to 5% by weight of a zinc ions and about 0.0005 to 1% by weight of cetylpyridinium chloride the ratio of zinc ions to ionone ketone terpene being about 1000:1 2:1 by weight.

30 15. A method in claim 11 wherein said ionone ketone derivative alpha-ionone and said zinc compound is zinc chloride.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 03/06204

18

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K7/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Examination on searched only; other minimum documentation to the extent that such documents are included in the lists searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)

BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 51559 A (ORIX AS ; ROELLA GUNNAR (NO)) 8 September 2000 (2000-09-08) page 6; example 1; table 1	1-3, 14
Y	page 1, line 3 - line 8 page 3, line 27 - line 31; claims	4-13, 15
X	WO 90 15592 A (SHANAHAN PATRICK JOHN) 27 December 1990 (1990-12-27) page 7; examples	1-3
X	US 4 416 867 A (SAPONE MARTIN ET AL) 22 November 1983 (1983-11-22) claims; example 5	1-3
X	US 5 302 373 A (GIACIN KENNETH J ET AL) 12 April 1994 (1994-04-12) column 5; example 4	1
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in page 2.

* 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 claims or which is cited to assist in the publication date of another claim or other special reason (see Appendix)

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 and cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular technique; the claimed invention cannot be distinguished over 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 combinations being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 June 2003

Date of mailing of the international search report

10/07/2003

Name and address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5018 Patentweg 2
NL - 8200 EV Dordrecht
Tel (+31-78) 349-2044, fax (+31-78) 349-2044
Fax (+31-78) 349-2044

Authorized officer

Ekholm, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 03/06204

19

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VAN STEENBERGHE DANIEL ET AL: "Effect of different mouthrinses on morning breath." JOURNAL OF PERIODONTOLOGY, vol. 72, no. 9, September 2001 (2001-09), pages 1183-1191, XP002244727 ISSN: 0022-3492 page 1184; tables 1-3 page 1189	1, 2, 14
Y	US 4 689 214 A (NILES HOLLANDRA P ET AL) 25 August 1987 (1987-08-25) cited in the application column 1, line 44 - line 51	4-13, 15

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0051559	A	08-09-2000	NO	307168 B1	21-02-2000
			AU	1805900 A	21-09-2000
			BR	9917282 A	26-12-2001
			CA	2358707 A1	08-09-2000
			EP	1156777 A1	28-11-2001
			JP	2002538093 A	12-11-2002
			WO	0051559 A1	08-09-2000
			US	6344184 B1	05-02-2002
WO 9015592	A	27-12-1990	WO	9015592 A1	27-12-1990
US 4416867	A	22-11-1983	CA	1139229 A1	11-01-1983
			GB	2052978 A	04-02-1981
			US	4339432 A	13-07-1982
			US	4425325 A	10-01-1984
US 5302373	A	12-04-1994	US	5330749 A	19-07-1994
			US	5455023 A	03-10-1995
US 4689214	A	25-08-1987	AT	389445 B	11-12-1989
			AT	87786 A	15-05-1989
			AU	587241 B2	10-08-1989
			AU	5537986 A	23-10-1986
			BE	904604 A1	16-10-1986
			BR	8601690 A	16-12-1986
			CA	1283055 C	16-04-1991
			CH	674309 A5	31-05-1990
			DE	3610179 A1	23-10-1986
			DK	173586 A	17-10-1986
			ES	8706435 A1	16-09-1987
			FI	861281 A ,B,	17-10-1986
			FR	2587209 A1	20-03-1987
			GB	2173701 A ,B	22-10-1986
			GR	860981 A1	22-12-1986
			HK	18492 A	13-03-1992
			IN	165260 A1	09-09-1989
			IT	1214408 B	18-01-1990
			MX	164084 B	13-07-1992
			NL	8600957 A	17-11-1986
			KO	861469 A ,B,	17-10-1986
			NZ	215697 A	27-01-1989
			PH	22873 A	19-01-1989
			PT	82387 A ,B	01-05-1986
			SE	467609 B	17-08-1992
			SE	8601655 A	17-10-1986
			SG	4992 G	20-03-1992
			JP	2037502 C	28-03-1996
			JP	7076167 B	16-08-1995
			JP	61263912 A	21-11-1986
			ZA	8602386 A	25-11-1987

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
18 de Septiembre de 2003 (18.09.2003)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 03/075865 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes²: A61K 7/00

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/US03/06204

(22) Fecha de Presentación Internacional:
27 de febrero de 2003 (27.02.2003)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
80/361,511 4 de marzo de 2002 (04.03.2002) US
10/366,710 5 de febrero de 2003 (05.02.2003) US

(71) Solicitante: COLGATE-PALMOLIVE COMPANY
[US/US]; 300 Park Avenue, New York, NY 10022 (US).

(72) Inventores: DE PIERRO, Karen, J.; 9 Overbrook
Road, Piscataway, NJ 08854 (US). CHRISTINA-
BECK, Lisa; 1 Goosestown Road, Clinton, NJ 08809
(US). NILES, Hollandra, P.; 575 Easton Avenue, Apt.
15C, Somerset, NJ 08873 (US). NABI, Nuran; 88
Kinglet Drive South, Cranbury, NJ 08512 (US).
SIMONE, Alexander, J.; 538 New Brunswick Road,
Somerset, NJ 08873 (US). CURTIS, John, P.; 167
Mountain Road, Alpha, NJ 08866 (US).

(74) Agente: MC GREAL, Michael et al.; Colgate-Palmolive
Company, 809 River Road, P.O. Box 1343, Piscataway,
NJ 08855-1343 (US).

(54) Países designados (nacional): 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, SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(54) Países designados (regional): Patente ARIPO
(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Patente Eurséfrica (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR),
Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- en lo que respecta al derecho del solicitante de solicitar y de que se le otorgue una patente, (Regla 4.17(I)) para todas las designaciones
- en lo que respecta al derecho del solicitante de solicitar y de que se le otorgue una patente, (Regla 4.17(II)) para todas las designaciones
- en lo que respecta al derecho del solicitante de reivindicar la prioridad de la primera solicitud (Regla 4.17(III)) para todas las designaciones
- en lo que respecta al derecho del solicitante de reivindicar la prioridad de la primera solicitud (Regla 4.17(III)) para todas las designaciones

Publicado:

- con informe internacional de búsqueda
- antes del vencimiento del tiempo límite para modificar las reivindicaciones y para volverse a publicar en el caso de recibir modificaciones

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas,
remítase a las "Notas Guía sobre Códigos y
Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición
regular del Boletín Oficial PCT.

(54) Título: ENJUAGUE BUCAL REFRESCANTE DEL ALIENTO, ANTIMICROBIANO

(57) Extracto: Se ha descubierto que un enjuague bucal, que comprende CPC y iones de zinc, es un enjuague bucal muy efectivo. Posee un efecto antibacteriano que elimina de la cavidad oral las bacterias que crean el olor. El CPC y los iones de zinc se usan preferiblemente en combinación con un terpeno de ionona tal como alfa ionona o una beta ionona.

WO 03/075865 A1

22
23**Enjuague Bucal Refrescante del Aliento, Antimicrobiano****Campo de la Invención**

Esta invención se relaciona con un enjuague bucal refrescante del aliento, antimicrobiano que contiene cloruro de cetilpiridinio (abreviado aquí a "CPC") y ión de zinc. Más particularmente la invención se relaciona con un enjuague bucal que contiene CPC y ión de zinc y una cetona de terpeno de ionona.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se tiene por sabido que una composición de enjuague bucal que contiene iones de zinc y terpeno de alfa o beta ionona es efectiva para reducir el olor de la boca en humanos. Esto se discute en la Patente de los Estados Unidos 4,689,214. El ión de zinc se provee por un compuesto de zinc orgánico o inorgánico, atóxico. Estas composiciones son efectivas en neutralizar los olores del aliento. No obstante, se ha descubierto que composiciones de enjuague bucal que contienen CPC y iones de zinc y, en particular, acetato de zinc poseen un efecto mejorado en proporcionar un aliento más fresco. Esta composición puede contener igualmente terpenos de alfa o beta ionona para neutralizar adicionalmente los olores del aliento. Sin embargo, el más efectivo en proporcionar un aliento más fresco es un efecto antimicrobiano sinérgico de CPC y iones de zinc.

Breve Sumario de la Invención

En estudios clínicos un nuevo enjuague bucal que contiene sal de cetilpiridinio y zinc (CPC/Zn) redujo significativamente los puntajes de olores de la boca, causados por compuestos volátiles de azufre, versus un enjuague de control. Contiene además un terpeno de ionona. Esta investigación examinó los efectos antimicrobianos de estos enjuagues en estudios de laboratorio y clínicos. Las pruebas de laboratorio se realizaron

23

con bacterias orales con alamar blue, un tinte de oxirreducción que rápidamente detecta la variabilidad bacteriana. Un tratamiento de *A. viscosus*, *S. sanguis*, y *S. mutans* con CPC/Zn tuvo como resultado una disminución del 25, 35 y 16% en la viabilidad bacteriana, respectivamente, versus un control. Para confirmar estos resultados de laboratorio se realizó un estudio clínico doble ciego, aleatorio, con sujetos voluntarios. Luego de una fase de lavado, los sujetos se abstuvieron de la higiene oral y suministraron una muestra de saliva para determinar en placas enriquecidas e indicadoras las bacterias odoríferas totales y orales que producen sulfuro de hidrógeno. Los enjuagues bucales se usaron una sola vez y se tomaron muestras a los sujetos a 90 y 180 minutos después del tratamiento para detectar bacterias odoríferas totales y orales. En una comparación con un control, la disminución de bacterias totales luego del uso de CPC/Zn a 90 y 180 minutos fue de 59.9% y 32.1 % respectivamente. El uso de CPC/Zn tuvo como resultado una disminución del 61.7% y 72.5% de bacterias odoríferas a 90 y 180 minutos respectivamente versus un enjuague de control. La disminución en bacterias con un enjuague de CPC/Zn fue significativamente más alta que el enjuague de control en todos los puntos de tiempo posterior al empleo.

Descripción Detallada de la Invención

Hay varias cepas de bacterias que están presentes en la boca. Muchas de éstas colaboran en la producción de compuestos volátiles de azufre que ocasionan el olor bucal. Éstas incluyen las siguientes bacterias:

Actinobacillus
Actinomycetemitans
Campylobacter recta
Capnocytophaga sp.
Eikenella corrodens
Fusobacterium nucleatum
Porphyromonas gingivalis

L24
r

Prevotella intermedia
Actinomyces naeslundii
Actinomyces viscosus
Actinomyces mutans
Streptococcus mutans
Streptococcus sanguis

Para un enjuague bucal el CPC estará en la composición de enjuague bucal en una cantidad de alrededor de 0.0005 por ciento a alrededor de 3 por ciento en peso, y preferiblemente alrededor de 0.01 por ciento a alrededor de 1 por ciento en peso. El componente primario de tal enjuague bucal será usualmente agua.

De acuerdo con una incorporación preferida, esta invención se relaciona con una composición oral conformada esencialmente por compuesto de zinc atóxico, usualmente con una sal, en una cantidad que proporcione por lo menos alrededor de 0.01 mg de iones de zinc en 1 ml de agua. La proporción de iones de zinc a CPC es de alrededor de 100:1 a 2:1 en peso, y preferiblemente alrededor de 50:1 a alrededor de 4:1 en peso.

Los compuestos de zinc que proveen iones de zinc para uso en combinación con el CPC puede ser cualquier compuesto de zinc fisiológicamente aceptable, incluidos compuestos de zinc orgánicos e inorgánicos hidrosolubles (inclusive, moderadamente hidrosolubles). Se prefieren los compuestos de zinc hidrosolubles (por lo menos solubles al 1%). Ejemplos de compuestos de zinc apropiados que pueden emplearse incluyen:

acetato de zinc
sulfato amónico de zinc
bromuro de zinc
cloruro de zinc

fluoruro de zinc
formato de zinc
yoduro de zinc
nitrato de zinc

2/25

cromato de zinc	sulfonato de fenol y zinc
citrato de zinc	salicilato de zinc
ditionato de zinc	sulfato de zinc
fluosilicato de zinc	gluconato de zinc
tartarato de zinc	succinato de zinc
glicerofosfato de zinc	

Se incorporan por referencia otros compuestos de zinc divulgados en la Patente de los Estados Unidos No. 4,138,477, que tienen una solubilidad mínima de alrededor de 0.01 mg de iones de zinc por ml de agua.

Los compuestos de zinc están presente en cantidades que proporcionen alrededor de 0.01-5% en peso de iones de zinc y, preferiblemente, alrededor de 0.02-1% de iones de zinc en peso en la composición oral.

Preferiblemente, la composición de enjuague bucal contendrá además un terpeno de alfa o beta ionona. La ionona es un derivado de terpeno de cetona que contiene un grupo carbonilo de cetona. La fórmula básica de la ionona es $(CH_3)_3(C_6H_6)_2(CHCOCH_3)_3$. Se obtiene como alfa-ionona (punto de ebullición 120 grados C) y beta-ionona (punto de ebullición 135 grados C), las cuales son ambas líquidos incoloros y ligeramente solubles en agua. Se la emplea en composiciones orales en cantidades tales que la proporción de iones de zinc a ionona sea alrededor de 1.000:1 a 10:1 en peso. Igualmente pueden emplearse otras variantes de ionona tales como dihidro-ionona de gamma-ionona y ionona de alfa-metilo. Éstas incluyen formas isoméricas de iononas, por ejemplo irona. Es conveniente emplearla en composiciones orales en cantidades de alrededor de 0.0005-1% en peso, preferiblemente alrededor de 0.001-1%. Alfa-ionona es la variante de ionona preferida para enjuague bucal.

En el enjuague bucal u otra composición pueden emplearse cualesquiera materiales saborizantes o edulcorantes apropiados. La presencia de aceite

2/26
2

saborizante mejora el sabor del producto con contenido de zinc. Ejemplos de aceites saborizantes suplementarios apropiados incluyen aceites de menta verde, hierbabuena, gaulteria, sasafrás, clavo de olor, salvia, eucalipto, mejorana, canela, limón y naranja, así como salicilato de metilo. Los más preferidos son los aceites de menta tales como el aceite de hierbabuena. Agentes edulcorantes apropiados incluyen sucrosa, lactosa, maltosa, sorbitol, ciclamato sódico, sacarina, acetosulfam, éster metílico de N-1 alfa-aspartil-1-fenilalanina ("aspartame"), xylitol, materiales de chalcona. De manera apropiada, el sabor y los agentes edulcorantes pueden comprender conjuntamente desde alrededor de 0.01 a 5% en peso o más de las composiciones de la presente invención, siendo cada uno típicamente alrededor de 0.005-2.5%.

Asimismo, en la composición puede incorporarse un compuesto con contenido de flúor, que posca un efecto benéfico en el cuidado y la higiene de la cavidad oral, por ejemplo, disminución de la solubilidad del esmalte en ácido y protección de los dientes contra la caries. Ejemplos del mismo incluyen fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro estannoso de potasio ($\text{SnF}_2\text{-KF}$), hexafluoroestannoso de sodio, clorofluoruro estannoso, fluorozirconato de sodio, y monofluorofosfato de sodio. Estos materiales, que disocian o liberan iones que contienen flúor en agua, pueden estar convenientemente presentes en una cantidad efectiva pero atóxica, usualmente en el rango de alrededor de 0.01 a 1% en peso del contenido de flúor hidrosoluble de los mismos.

Cuando la preparación oral es un líquido, tal como un enjuague bucal o aerosol bucal, típicamente contiene de 20-99% en peso de un vehículo acuoso, que comprende alcohol alifático inferior, atóxico, preferiblemente alrededor de 1-30% en peso, tal como etanol, alcohol n-propílico, o isopropílico con el agua restante. Por lo general también están presentes sabor y/o edulcorante y agente tensioactivo. Los aerosoles bucales contienen asimismo una apropiada cantidad de materiales propulsores

27
22

oralmente aceptables tales como fluorocarbano, por ejemplo freón o isobutano para propulsar el aerosol de un envase presurizado. Los CPC/Zn/ionona pueden administrarse también en dentífricos, gomas, tabletas para chupar, laminillas bucales o cualquier otra técnica apropiada para administrar el material en la boca.

Las presentaciones orales deben tener un pH viable para uso. El rango de pH de alrededor de 4-9, preferiblemente alrededor de 5-7.5, se considera el más viable para uso.

Los siguientes ejemplos ilustran además incorporaciones preferidas de la invención.

Ejemplo 1

Se prepararon dos formulaciones de enjuague bucal. El enjuague bucal A contiene CPC y el enjuague bucal B no contiene CPC. Cada uno contiene acetato de zinc y alfa ionona. Las formulaciones son como se expone en la Tabla 1.

Tabla 1
Composiciones de Enjuague Bucal (%)

Ingredientes	<u>Enjuague bucal A</u>	<u>Enjuague bucal B</u>
	<u>CPC/acetato de zinc/alfa ionona</u>	<u>Acetato de zinc/alfa ionona</u>
Alcohol etílico	10.00	10.00
Cloruro de cetilpiridinio	0.05	0.00
Dihidrato de acetato de zinc	0.40	0.40
Alfa ionona	0.022	0.022
Sabor	0.198	0.198
Glicerina	7.50	7.50
Sorbitol	7.50	7.50
Sacarina de sodio	0.030	0.030
Ácido benzoico	0.05	0.05
Diisosterato de PEG 40 sorbitán	1.00	2.00

Ácido clorhídrico	0.08	0.08
Agua (deionizada/purificada)	73.1695	72.2195
FD&C Blue No. 1	0.0005	0.0005

El efecto antibacteriano de los enjuagues bucales A y B se evaluó contra bacterias orales midiendo la dilución inhibidora máxima (MID por sus siglas en inglés) del enjuague bucal, que inhiben el crecimiento bacteriano. Los resultados, resumidos en la Tabla 2, mostraron que el enjuague bucal A tiene valores MID más elevados que el enjuague bucal B contra bacterias orales representativas, que se encuentran implicadas en la producción del mal olor bucal, placa y gingivitis. Estos resultados mostraron claramente que la adición de CPC a acetato de zinc mejoró la eficacia antibacteriana, comparada con acetato de zinc y alfa ionona.

La Tabla 2 muestra que la adición de CPC a acetato de zinc y alfa ionona proporcionó una eficacia antibacteriana mejorada de la combinación, comparada con acetato de zinc y alfa ionona. Es decir, una destrucción intensificada de las bacterias de la boca en la combinación de CPC y zinc. El enjuague bucal A es efectivo en eliminar bacterias odoríferas en concentraciones mucho más bajas, como se observa en los valores MID.

Tabla 2

Dilución Inhibidora Máxima

Cepa Bacteriana	<u>Enjuague bucal A</u>	<u>Enjuague bucal B</u>
	<u>CPC/acetato de zinc/alfa ionona</u>	<u>acetato de zinc/alfa ionona</u>
Actinobacillus- Actinomycetes comitans	107	64
Campylobacter recta	128	24
Capnocytophaga sp.	43	13
Eikenella corrodens	128	16
Fusobacterium nucleatum	128	96

29

<i>Porphyromonas gingivalis</i>	256	128
<i>Prevotella intermedia</i>	427	235
<i>Actinomyces naeslundii</i>	96	8
<i>Actinomyces viscosus</i>	91	8
<i>Streptococcus mutans</i>	192	6
<i>Streptococcus sanguis</i>	64	24

Ejemplo 2

Los enjuagues bucales de la Tabla 1 se probaron también clínicamente en sujetos voluntarios. Se evaluó la eficacia en la reducción del olor bucal de los enjuagues en dos estudios clínicos conducidos en humanos. Jueces humanos calificaron el olor bucal de los sujetos. Después de una lectura de línea base, los sujetos se practicaron un enjuague en la mañana, y se evaluaron de nuevo a las 4 y 8 horas. Los sujetos volvieron a practicarse un enjuague antes de ir a dormir, y se evaluaron otra vez a la mañana siguiente para determinar los puntajes durante la noche.

Los sujetos se calificaron según puntajes de mal olor de 0 a 5. El 0 equivale a ningún olor, 1 equivale a olor discutible, 2 equivale a olor débil, 3 equivale a olor moderado, 4 equivale a olor fuerte y 5 equivale a olor muy fuerte. Los resultados de los estudios clínicos se resumen en la Tabla 1. El enjuague bucal B, que contenía acetato de zinc y alfa-ionona, redujo significativamente el olor bucal a 4 horas, 8 horas y durante la noche, comparado con el valor de línea base. Sin embargo, el nivel de olor bucal en cada punto de tiempo estuvo por encima de olor moderado y cercano a olor fuerte. El enjuague bucal A que contenía CPC, acetato de zinc y alfa ionona redujo también significativamente el olor bucal a las 4 horas, 8 horas, y durante la noche, comparado con la línea base. No obstante, en el caso del enjuague bucal A, el nivel de olor bucal en cada punto de tiempo fue menor que el enjuague bucal B y estuvo en el rango de olor débil a olor moderado. El efecto del enjuague bucal A y B sobre el olor bucal se expresó igualmente en términos de reducción porcentual de la línea base y

Handwritten mark resembling a stylized 'K' or '7'.

se muestra como (%) junto a cada punto de tiempo en la Tabla 1. Los resultados mostraron claramente que el enjuague bucal B proporcionó una reducción porcentual más alta que el enjuague bucal A en cada punto de tiempo.

Tabla 3

Estudio #	Enjuague de tratamiento	No. de sujetos	Puntuales de olor bucal				significancia
				Línea base	4 horas	8 horas	durante la noche
A	acetato de zinc/ionona	44	4.19	3.11 (26%)	3.27% (22%)	3.64 (13%)	p<0.01
B	CPC/acetato de zinc/ionona	47	3.96	2.51 (37%)	2.89% (27%)	3.06 (22%)	p<0.01

Ejemplo 3

Se condujo un estudio clínico doble ciego de 2 celdas, aleatorio, en 17 sujetos voluntarios usando un enjuague bucal placebo y un enjuague bucal que contenía ingredientes activos 0.05% CPC, 0.4% acetato de zinc y 0.022% alfa ionona. El estudio estaba dirigido a una reducción en compuestos volátiles de azufre (VSC, por sus siglas en inglés).

Los sujetos tuvieron un período de lavado de 5 días antes del estudio y entre el uso de cada enjuague bucal. Luego se realizó una evaluación de línea base. Cada voluntario enjuagó entonces su boca con 15 ml del enjuague bucal asignado durante 30 segundos. Regresaron en tres horas para una evaluación pos-tratamiento. Luego, esa noche, antes de la hora de acostarse cada uno se volvió a enjuagar con la misma cantidad del enjuague bucal asignado durante el mismo período de tiempo. A la mañana siguiente se evaluó cada uno de los sujetos voluntarios. Las evaluaciones consistían en que cada voluntario mantuviera su boca cerrada y respirara únicamente a través de sus fosas nasales durante 10 minutos. A continuación se insertó un tubo de teflón a través de los labios de los sujetos y se tomaron dos muestras de alientos de la boca con una bomba. Las muestras de aliento se

31

enviaron a una cromatografía de gas y se analizaron para detectar la presencia de compuestos volátiles de azufre, sulfuro de hidrógeno, metilmercaptano y sulfuro de dimetilo. Éstos son componentes del mal olor del aliento.

Los resultados de refrescamiento del aliento en tres horas, con respecto a la presencia de compuestos volátiles de azufre, se dan en la Tabla 3 con los resultados de la noche consignados en la Tabla 4.

Tabla 3

<u>Enjuague de tratamiento</u>	<u>N</u>	<u>Media inicial</u> (ng/ml)	<u>Media final</u> (ng/ml)	<u>% Reducción</u>
CPC/Zn/ionona	17	15.31 (± 3.92)	5.69 (± 2.62)	62.8% ($p < 0.05$)
Placebo (T)	17	14.42 (± 3.15)	10.32 (± 4.18)	28.4 ($p < 0.05$)

Tabla 4

<u>Enjuague de tratamiento</u>	<u>N</u>	<u>Media inicial</u> (ng/ml)	<u>Media final</u> (ng/ml)	<u>% Reducción</u>
CPC/Zn/ionona	17	15.31 (± 3.92)	7.38 (± 2.71)	51.8% ($p < 0.05$)
Placebo (T)	17	14.42 (± 3.15)	13.17 (± 4.02)	8.67 % ($p > 0.05$)

32
3

Los resultados a las 3 horas y de la noche para el enjuague bucal de CPC/Zn/alfa ionona muestran una mejora significativa en la redirección de los compuestos volátiles de azufre, que son un componente primario en el olor bucal, cuando están presentes iones de zinc. Los iones de zinc tienen un efecto sinérgico en la reducción del olor bucal.

Ejemplo 4

Se condujo un estudio clínico en sujetos voluntarios para determinar la disminución de las bacterias orales con enjuague bucal, que contenía iones de zinc CPC y alfa ionona. Las concentraciones fueron las mismas que en Ejemplo 3. Los sujetos voluntarios se eligieron después de un período de lavado de 7 días usando una pasta dental Colgate con fluoruro. Los sujetos voluntarios hicieron entonces gargarismos con 15 ml de enjuague bucal durante 30 segundos. Cada uno se examinó entonces a 90 minutos y 180 minutos para detectar la presencia de *A. viscosus*, *S. sanguis*, y *S. mutans*. Cada sujeto voluntario se abstuvo de comer y beber durante el período de tres horas de la prueba. Se tomaron muestras de saliva de cada voluntario y se pusieron sobre placas en medio ? (sic) (para contar el número de bacterias totales salivales) y sobre placas indicadoras para contar el número de bacterias odorígenas que producen sulfuro de hidrógeno. El análisis de las bacterias anteriores se condujo usando el Método de Fluorescencia Alamar blue. Los resultados, como disminución porcentual en las bacterias, se dan en la Tabla 5.

Tabla 5

Parámetro	90 Minutos	180 Minutos
Bacterias Salivales	59.9	32.1
Bacterias Odorígenas	61.7	72.5

A2.33

La disminución es más evidente a 90 minutos con algunas regeneraciones bacterianas a 180 minutos.

134
M

REIVINDICACIONES

Reivindicamos:

- 1. Una composición oral sinérgica que controla el olor del aliento de compuestos volátiles de azufre, que comprende un compuesto de zinc, atóxico, y cloruro de cetilpiridinio, siendo la proporción de iones de zinc a cloruro de cetilpiridinio alrededor de 1.000:1 a 2:1 en peso, estando presente dicho compuesto de zinc en la cantidad de alrededor de 0.01 a 5% en peso y estando presente dicho cloruro de cetilpiridinio en una cantidad de alrededor de 0.0005 a 3% en peso.**
- 2. Una composición oral como en la reivindicación 1 en donde dicho compuesto de zinc está presente en una cantidad de alrededor de 0.02 a 2% en peso de compuesto de zinc, y el cloruro de cetilpiridinio está presente en cantidades de alrededor de 0.001 a 1% en peso.**
- 3. Una composición oral como en la reivindicación 2 en donde dicho compuesto de zinc se selecciona del grupo conformado por cloruro de zinc y acetato de zinc.**
- 4. Una composición oral como en la reivindicación 1 en donde dicha composición contiene una cetona de terpeno de ionona, estando presente dicha ionona en una cantidad de alrededor de 0.0005% a 2% en peso.**
- 5. Una composición oral como en la reivindicación 4 en donde dicho compuesto de zinc está presente en una cantidad de alrededor de 0.02 a 2% en peso; dicho cloruro de cetilpiridinio está presente en una cantidad de alrededor de 0.001 a 1 % en peso y dicha ionona está presente en una cantidad de alrededor de 0.001 a 1% en peso.**
- 6. Una composición oral como en la reivindicación 4 en donde dicha cetona de terpeno de ionona se selecciona del grupo conformado por alfa-**

35
56

ionona, beta-ionona, gamma-ionona, dihidro-ionona, alfa-metilionona y ionona.

7. Una composición oral como se reivindica en la reivindicación 6 en donde dicha ionona de terpeno de cetona es alfa-ionona.

8. Una composición oral como se reivindica en la reivindicación 4 en donde dicho compuesto de zinc se selecciona del grupo conformado por cloruro de zinc y acetato de zinc.

9. Una composición oral como se reivindica en la reivindicación 5 en donde dicho compuesto es cloruro de zinc.

10. Una composición oral como se reivindica en la reivindicación 1 en donde dicha composición comprende una porción líquida, que comprende agua y humectante, y una porción sólida que comprende un agente gelificante y dicha composición oral es un dentífrico.

11. Una composición oral como en la reivindicación 4 en donde dichos derivados de terpeno de cetona de ionona están presentes en un componente de un aceite saborizante en cantidades de alrededor de 0.5 a 1% en peso de dicho aceite saborizante.

12. Una composición oral como en la reivindicación 11 en donde dicho aceite saborizante es aceite de hierbabuena, el cual aceite de hierbabuena está presente en dicha composición oral en cantidades de alrededor de 0.005 a 2% en peso.

13. Una composición oral como en la reivindicación 1 en donde dicha composición comprende composiciones de alcohol acuoso, en donde dicho alcohol es un alcohol alifático inferior, atóxico, y dicha preparación oral es un enjuague bucal o aerosol bucal.

14. Un método de neutralizar sinérgicamente el olor del aliento de compuestos volátiles de azufre, que consta de cloruro de cetilpiridinio que se dispersa esencialmente en la cavidad oral una preparación oral que comprende un compuesto de zinc que proporciona alrededor de 0.01 a 5% en peso de iones de zinc y alrededor de 0.0005 a 1% en peso de cloruro de cetilpiridinio, siendo la relación de iones de zinc a terpeno de cetona de ionona alrededor de 1.000:1 2:1 en peso.

15. Un método en la reivindicación 11 en donde dicho derivado de cetona de ionona es alfa-ionona y dicho compuesto de zinc es cloruro de zinc.

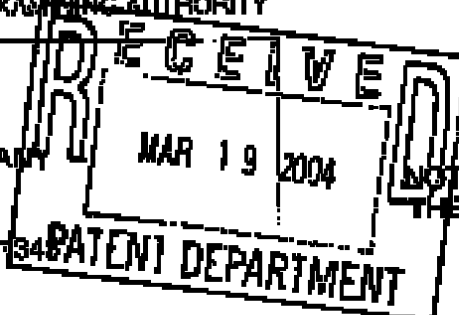
PATENT COOPERATION TREATY

32

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

LIEBERMAN, Bernard
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY
609 River Road
P.O. Box 1343
Piscataway, New Jersey 08855-1343
ETATS-UNIS D'AMERIQUE



PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

15.03.2004

Applicant's or agent's file reference
IR 0595-00

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US 00/06204

International filing date (day/month/year)
27.02.2003

Priority date (day/month/year)
04.03.2002

Applicant
COLGATE-PALMOLIVE 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/IB301).

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 invention 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 international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80291 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Fax: 529556 e-mail
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Office:

Harrfelder-Kreuzer, K.

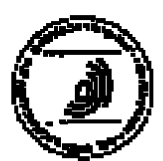
Tel. +49 69 2399-6021



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

38

Applicant's or agent's file number: IR 6595-00	FOR FURTHER ACTION		See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/418)
International application No. PCT/US 03/06204	International filing date (day/month/year) 27.02.2003	Priority date (day/month/year) 04.03.2002	
International Patent Classification (IPC) or Locational classification and IPC A61K7/00			
Applicant COLGATE-PALMOLIVE COMPANY			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 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 70.15 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 2 sheets. 3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the opinion - II ☐ Priority - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 02.10.2003		Date of completion of this report 15.03.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523858 apm d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized Officer Mellgren, M Telephone No. +49 89 2399-8210 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/06204**

39
10

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-11 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 filed with telexfax on 10.02.2004

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

40

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/06204**

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-14
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

122A1

V. Reasoned statement under Article 35(2) PCT (N, IS, IA)

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO00/51559

D6: US-4 689 214

2. Novelty (Article 33(2) PCT)

2.1 The subject-matter of the present claims is considered novel in view of the cited prior art since none of the documents discloses an oral composition comprising cetylpyridinium chloride, a zinc compound and an ionone ketone terpenes.

3. Inventive step (Article 33(3) PCT)

3.1 The problem that the Applicant wishes to solve is to prepare an improved compositions to reduce mouthodor.

3.2 The proposed solution is to prepare a composition comprising cetylpyridinium chloride, a zinc compound and an ionone ketone terpenes.

3.3 Document D1 is considered the closest prior art since it relates to the same problem as the present application (cf. D1 page 1 lines 3-8). It has been shown in example 1 of D1 (cf page 6 Table 1) that a combination of zinc acetate and cetylpyridinium chloride have a synergistic effect in reducing the VSC's in the mouth. The amounts used of the active components is 0,005-0,05% of a bis biguanide and a quaternary ammonium compound (i.e. CPC) and 0,05-0,5% zinc acetate (cf. D1 page 3 lines 27-31).

The only difference between D1 and the present application is that no ionone ketone terpenes are present in the compositions in D1. However, the use of ionone ketone terpenes in combination with zinc ions to improve mouth odors is known from D6 (cf. D6 column 1 lines 44-51). To incorporate ionone ketone terpenes into a composition to reduce mouth odors would thus be obvious to the

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US03/06204

skilled worker. The further additive found in the other dependant claims merely specify compounds which are normally found in oral compositions and they do not provide a solution to the specified problem.

The subject-matter of claims 1-14 are thus not considered to involve an inventive step.

PCT/US 03/06204
PAGE 3

CLAIMS

We Claim:

1. An oral synergistic volatile sulfur compound breath-odor controlling composition comprising a non-toxic zinc compound and cetylpyridinium chloride, the ratio of zinc ions to cetylpyridinium chloride being about 1000:1 to 2:1 by weight, and an ionone ketone terpene, said zinc compound being present in the amount of about 0.01 to 5% by weight, said cetylpyridinium chloride being present in amount of 0.0005 to 3% by weight and said ionone ketone being present in an amount of 0.0005% to 2% by weight.
2. An oral composition as in claim 1 wherein said zinc compound is present in amount of 0.02 to 2% by weight of zinc compound and cetylpyridinium chloride is present in amounts of about 0.001 to 1% by weight.
3. An oral composition as in claim 2 wherein said zinc compound is selected from the group consisting of zinc chloride and zinc acetate.
4. An oral composition as in claim 1 wherein said zinc compound is present in an amount of 0.02 to 2% by weight, cetylpyridinium chloride is present in an amount of 0.001 to 1 % by weight and said ionone is present in an amount of 0.001 to 1% by weight.
5. An oral composition as in claim 4 wherein said ionone terpene ketone is selected from the group consisting of alpha-ionone, beta-ionone, gamma-ionone, dihydroionone, alpha-methylionone and ionone.
6. An oral composition as claimed in claim 5 wherein said ionone ketone terpene is alpha-ionone.
7. An oral composition as claimed in claim 4 wherein said zinc compound is selected from the group consisting of zinc chloride and zinc acetate.
8. An oral composition as claimed in claim 7 wherein said compound salt is zinc chloride.

PCT/US 03/06204
PAGE 4

44

9. An oral composition as claimed in claim 1 wherein said composition comprises a liquid portion comprising water and humectant and a solid portion comprising a gelling agent and said oral composition is a dentifrice.
10. An oral composition as in claim 1 wherein said ionone ketone terpene derivative is present in a component of a flavoring oil in amounts of about 0.5 to 1% by weight of said flavoring oil.
11. An oral composition as in claim 10 wherein said flavoring oil is oil of peppermint which oil of peppermint is present in said oral composition in amounts of about 0.005 to 2% by weight.
12. An oral composition as in claim 1 wherein said composition comprises an aqueous alcohol composition wherein said alcohol is a non-toxic lower aliphatic alcohol and said oral preparation is a mouthrinse or mouthspray.
13. A method of synergistically countering volatile sulfur compound breath odor which comprises dispersing in the oral cavity an oral preparation comprising a zinc compound which provides 0.01 to 5% by weight of a zinc ion and 0.0005 to 1% by weight of cetylpyridinium chloride the ratio of zinc ions to ionone ketone terpene being 1000:1 to 2:1 by weight.
14. A method in claim 11 wherein said ionone ketone derivative is alpha-ionone and said zinc compound is zinc chloride.

TRATADO S BRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

4645

Remitente:

OFICINA ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

A:

LIEBERMAN, Bernard
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY
909 River Road
P.O. Box 1343
Piscataway, New Jersey 08855-1343
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

PCT

COMUNICACIÓN SOBRE EL ENVÍO DEL
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL

(Regla 71.1 PCT)

Fecha de envío
(Día/Mes/Año)

15.03.2004

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado
IR 6595-00

COMUNICACIÓN IMPORTANTE

No. de Solicitud Internacional
PCT/US03/06204

Fecha Internacional de Presentación
(día/mes/año)
27.02.2003

Fecha de Prioridad
(día/mes/año)
04.03.2002

Solicitante

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

1. Se comunica al solicitante que la oficina encargada del examen preliminar internacional le envía con el presente el informe de examen preliminar internacional, elaborado para la solicitud internacional, en caso dado con los anexos correspondientes.

2. Una copia del informe, en caso dado con los anexos correspondientes se hace llegar a la Oficina Internacional para su envío posterior a todas las oficinas seleccionadas.

3. A solicitud de una oficina seleccionada, la Oficina Internacional preparará una traducción del informe (pero no de los anexos) al inglés y le remitirá a esta oficina.

4. RECORDATORIO

Para ingresar en la fase nacional el solicitante, dentro de los 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o en algunas oficinas incluso después), tiene que realizar ante cada oficina seleccionada ciertas actos (entrega de traducciones y desembolso de honorarios nacionales) (Artículo 39 (1)) (véase también la información remitida por la Oficina Internacional en el Formulario PCT/IB/301).

Si se tiene que enviar a una oficina seleccionada una traducción de la solicitud internacional, entonces esta traducción tiene que incluir traducciones de todos los anexos al informe de examen preliminar internacional. Es obligación del solicitante elaborar dichas traducciones y hacerlas llegar directamente a las oficinas seleccionadas respectivas.

Mayores detalles en cuanto a los plazos normativos y los requisitos de las oficinas seleccionadas se desprenden del Volumen II de la guía PCT para solicitantes.

Se llama la atención del solicitante al Artículo 33(5), que establece que los criterios de novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial descritos en Artículo 33(2) a (4) sirven meramente los propósitos del examen preliminar internacional y que "todo Estado Contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes para efectos de decidir si la invención reivindicada es patentable o no" (véase también Artículo 27 (3)). Los criterios adicionales pueden incluir, por ejemplo, oposición de patentabilidad y los requerimientos, si se permite la divulgación, y de claridad y soporte de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del
Examen Preliminar Internacional (IPEA)

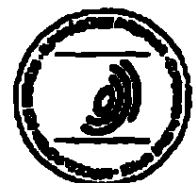


Oficina Europea de Patentes
D-80299 Munich
Tel.: +49 89 2399 - 0 Tx.: 623836 aprax d
Fax: +49 89 2399 - 4488

Empleado Autorizado

Hanrieder-Kreuzer, K

Tel.: +49 89 2399 - 8081



46
X/7

**TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES**

PCT

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 38 y Regla 70 PCT)**

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado IR 6595-00	PROCEDIMIENTO POSTERIOR Véase comunicación sobre el envío del informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/US 03/06204	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 27.02.2003	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 04.03.2002
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC A61K7/00		
Solicitante COLGATE-PALMOLIVE COMPANY		

1. Este informe de examen preliminar internacional fue elaborado por la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante según Artículo 38.

2. Este INFORME comprende un total de 5 hojas, inclusive esta portada.

☒ Además se adjuntan ANEXOS al informe; en este caso se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos, que se modificaron y que sirven de base para este informe, y/o hojas con correcciones efectuadas por esta oficina (véase Regla 70.18 y Sección 607 de las Instrucciones bajo el PCT).

Estos anexos comprenden en total de 2 hojas.

3. Este informe contiene datos con respecto a las siguientes partes:

- I ☒ Base del Informe
- II ☐ Prioridad
- III ☐ Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial
- IV ☐ Falta de unidad de la invención
- V ☒ Comprobación justificada según Artículo 68.2(a)(ii) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones sustentando esta comprobación
- VI ☐ Ciertos documentos enumerados
- VII ☐ Ciertas deficiencias del registro internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 02.10.2003	Fecha de la conclusión de este informe 15.03.2004
Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional (IPEA) Oficina Europea de Patentes D-80299 Munich Tel.: +49 89 23398 - 0 Tx.: 523698 epeu d Fax: +49 89 23398 - 4465	Empleado Autorizado Mellgren, M Teléfono No. +49 89 23398 - 8210

42
✓

I. Base del Informe

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional (*hojas intercambiables que se han suministrado a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo Artículo 14 se tienen en este informe por "presentadas originalmente" y no se anexan a este informe puesto que no contienen correcciones (Reglas 70.16 y 70.17)*):

Descripción, páginas:

1-11 versión original

Reivindicaciones, No.:

1-14 presentadas con teletax a 10.02.2004

2. En lo concerniente al idioma: Todos los elementos indicados más arriba estuvieron a disposición de la oficina o le fueron enviados en el idioma en el cual se radicó la solicitud internacional, salvo indicación en contrario consignada bajo este punto.

Estos elementos estuvieron a disposición de esta oficina o le fueron enviados en el idioma siguiente: en este caso se trata de:

- ☐ el idioma de la traducción enviada para efectos de la búsqueda internacional (según la regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (según la regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción enviada para los efectos del examen preliminar internacional (según la regla 55.2 y/o 55.3).

3. En lo que concierne a la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos, divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo sobre la base del listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional, por escrito.
☐ presentado con la solicitud internacional, en formato de lectura por computador.
☐ remitido posteriormente a la oficina, por escrito.
☐ remitido posteriormente a la oficina, en formato de lectura por computador.
☐ se ha rendido la declaración, según la cual el listado de secuencias por escrito y suministrado posteriormente no va más allá de la divulgación hecha en la solicitud en el momento en que se radicó.
☐ se ha rendido la declaración, según la cual las informaciones registradas en formato de lectura por computador corresponden al listado de secuencias, presentados por escrito.

4. Las modificaciones han acarreado la anulación:

- ☐ de la descripción, páginas:
☐ de las reivindicaciones, No.:
☐ de los dibujos, hojas:

5. ☐ El presente informe se preparó sin tener en cuenta (algunas de) las modificaciones, ya que éstas, por las razones aducidas, en concepto de la oficina van más allá del contenido de divulgación en la versión presentada originalmente (Regla 70.2 (c))

(*Hojas intercambiables que incluyan modificaciones de esta índole deben indicarse en el punto 1 y anexarse al presente informe.*)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/US03/06204

48

V. Declaración motivada bajo Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones 1-14
	No: Reivindicaciones
Actividad Inventiva (IS)	Sí: Reivindicaciones
	No: Reivindicaciones 1-14
Posibilidad de Aplicación Industrial (IA)	Sí: Reivindicaciones 1-14
	No: Reivindicaciones

2. Documentos y explicaciones
Véase hoja separada

49

V. Declaración fundamentada bajo Artículo 35(2) PCT (N, IS, IA)

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO00/51559

D6: US-4 689 214

2. Novedad (Artículo 33(2) PCT)

2.1 El tema de las presentes reivindicaciones se considera novedoso en vista del arte previo citado, puesto que ninguno de los documentos divulga una composición oral que comprende cloruro de cetilpiridinio, un compuesto de zinc y terpenos de cetona de ionona.

3. Actividad Inventiva (Artículo 33(3) PCT)

3.1 El problema que el solicitante desea resolver es preparar composiciones mejoradas para reducir el olor bucal.

3.2 La solución propuesta es preparar una composición que comprende cloruro de cetilpiridinio, un compuesto de zinc y terpenos de cetona de ionona.

3.3 Documento D1 se considera el arte previo más próximo, puesto que se refiere al mismo problema que la presente solicitud (cf. D1 página 1 renglones 3-8). Se ha demostrado en ejemplo 1 de D1 (cf. página 6 Tabla 1) que una combinación de acetato de zinc y cloruro de cetilpiridinio posee un efecto sinérgico en reducir los compuestos volátiles de azufre (VSC's) en la boca. Las cantidades usadas de los componentes activos es 0,005-0,05% de una bis biguanida y un compuesto de amonio cuaternario (es decir, CPC) y 0,05-0,5% de acetato de zinc (cf. D1 página 3 renglones 27-31).

La única diferencia entre D1 y la presente solicitud es que no están presentes terpenos de cetona de ionona en las composiciones en D1. No obstante, el uso de terpenos de cetona de ionona en combinación con iones de zinc para mejorar los olores bucales se conoce de D6 (cf. D6 columna 1 renglones 44-51). Incorporar terpenos de cetona de ionona en una composición para reducir los olores bucales sería obvia, por lo tanto, al trabajador experto.

25

El otro aditivo encontrado en las demás reivindicaciones dependientes especifica simplemente compuestos que se encuentran por lo general en composiciones orales y no aportan una solución al problema especificado.

Por lo tanto, no se considera que el tema de las reivindicaciones 1-14 implique una actividad inventiva.

12/5

REIVINDICACIONES

Reivindicamos:

1. Una composición oral sinérgica que controla el olor del aliento de compuestos volátiles de azufre, que comprende un compuesto de zinc atóxico y cloruro de cetilpiridinio, siendo la proporción de iones de zinc a cloruro de cetilpiridinio alrededor de 1.000:1 a 2:1 en peso, y terpeno cetónico de ionona, estando presente compuesto de zinc en la cantidad de alrededor de 0.01 a 5% en peso, estando presente dicho cloruro de cetilpiridinio en una cantidad de alrededor de 0.0005 a 3% en peso y estando presente dicha cetona de ionona en una cantidad de 0.0005% a 2% en peso.
2. Una composición oral como en la reivindicación 1 en donde dicho compuesto de zinc está presente en una cantidad de alrededor de 0.02 a 2% en peso de compuesto de zinc y el cloruro de cetilpiridinio está presente en cantidades de alrededor de 0.001 a 1% en peso.
3. Una composición oral como en la reivindicación 2 en donde dicho compuesto de zinc se selecciona del grupo conformado por cloruro de zinc y acetato de zinc.
4. Una composición oral como en la reivindicación 1 en donde dicho compuesto de zinc está presente en una cantidad de alrededor de 0.02 a 2% en peso, cloruro de cetilpiridinio está presente en una cantidad de alrededor de 0.001 a 1 % en peso y dicha ionona está presente en una cantidad de alrededor de 0.001 a 1% en peso.
5. Una composición oral como en la reivindicación 4 en donde dicha cetona terpénica de ionona se selecciona del grupo conformado por alfa-ionona, beta-ionona, gamma-ionona, dihidroionona, alfa-metilionona y ionona.

37.52

6. Una composición oral como se reivindica en la reivindicación 5 en donde dicho terpeno de cetona de ionona es alfa-ionona.
7. Una composición oral como se reivindica en la reivindicación 4 en donde dicho compuesto de zinc se selecciona del grupo conformado por cloruro de zinc y acetato de zinc.
8. Una composición oral como se reivindica en la reivindicación 7 en donde dicho compuesto es cloruro de zinc.
9. Una composición oral como se reivindica en la reivindicación 1 en donde dicha composición comprende una porción líquida, que comprende agua y humectante, y una porción sólida que comprende un agente gelificante, y dicha composición oral es un dentífrico.
10. Una composición oral como en la reivindicación 1 en donde dicho derivado de terpeno de cetona de ionona está presente en un componente de un aceite saborizante en cantidades de alrededor de 0.5 a 1% en peso de dicho aceite saborizante.
11. Una composición oral como en la reivindicación 10 en donde dicho aceite saborizante es aceite de hierbabuena, el cual aceite de hierbabuena está presente en dicha composición oral en cantidades de alrededor de 0.005 a 2% en peso.
12. Una composición oral como en la reivindicación 1 en donde dicha composición comprende una composición de alcohol acuoso, en donde dicho alcohol es un alcohol alifático inferior, atóxico, y dicha preparación oral es un enjuague bucal o aerosol bucal.
13. Un método de neutralizar sinérgicamente el olor del aliento de

H/S

compuestos y látiles de azufre, que comprende dispersar en la cavidad oral una preparación oral que comprende un compuesto de zinc que proporciona alrededor de 0.01 a 5% en peso de iones de zinc y alrededor de 0.0005 a 1% en peso de cloruro de cetilpiridinio, siendo la proporción de iones de zinc a terpeno de cetona de ionona alrededor de 1.000:1 2:1 en peso.

14. Un método en la reivindicación 11 en donde dicho derivado de cetona de ionona es alfa-ionona y dicho compuesto de zinc es cloruro de zinc.

55 54

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

USUARIO RADICADOR

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

COMPLETA

INCOMPLETA

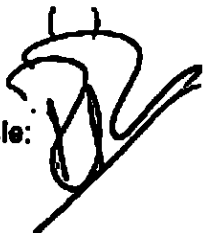
ESQUEMA DE TRAZADO

- 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:



Fecha:

S6 S5



MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Número : 131
Fecha : 02/08/1972
Conferido: COLGATE PALMOLIVE COMPANY

País : US ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Ciudad : 2 NEW YORK, NEW YORK
Represent: S Sustituir: S Desistir: S
No. Radicación : Clase: Seev: Seac:

secuencia	Código	Clase	Nombre
1	340	A	CASTRO DIQUE RAMIRO
2	340	B	BERNAL SALAMANCA RAFAEL

Encontrados (1/1) registro(s)

Sede Central: Carrera 13 No. 27-40 Pisos 2, 5, 7 y 10
Comunicación: 3 520840 Fax: 3 514720
Sede CAN: T: 42A No. 15-90 3153255 al 609
Fax: 3 505220. Línea 0800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado(a)
COLGATE - PALMOLIVE COMPANY

Oficio N° **00346**

ASUNTO:

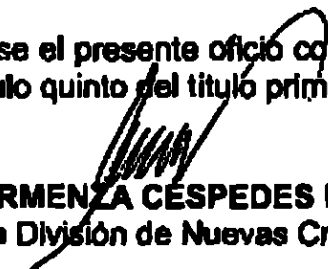
Radicación N°	04-98267
Solicitud internacional	PCT/US03/06204
Fecha inicio fase nacional	04/10/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).
- El solicitante debe presentar un nuevo título, que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente (Regla 4.3 PCT, Art. 27, 27 Decisión 486, Circular Única 5.2.9).

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefa de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

— 08 OCT 2004

202044

Sede Central: Carrera 13 No. 27-41 Pisos 2, 3, 7 y 10
Consultorio: 3 820640 Fax: 3 505220
Sede Cali: Calle 44 No. 38-50 3153265 al 60
Fax: 3 505221 Línea 9800-920 1a3
Web: www.sic.gov.co e-mail: atencion@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia