

01
4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL:

21. EXPEDIENTE No.

04-122180

54. TITULO DENTIFRICO ANTIBACTERIAL QUE EXHIBE PROPIEDADES ANTIPLACA Y DE
REFRESCAMIENTO DEL ALIENTO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 7/16 ; A61P 31/02

71. SOLICITANTE COLGATE - PALMOLIVE COMPANY

DOMICILIO NEW YORK, NEW YORK, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 03/12/2004

SS

PETITORIO

AS: 95.760



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04122100 00000000

Folios: 67

Fecha (AMD): 2004-12-03 17:00:28

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

P C T

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: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

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 80.410.337 TP 57492

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **Lori H. Szeles, Xiaoyan Liu, Malcolm Williams, James G. Masters**

Dirección: 44 Watson Court, Howell, NJ 07731, US; 909 South Park Avenue, Highland
Park, NJ 08904, US; 224 Hillside Avenue, Piscataway, NJ 08854, US; 1 Stephen Court,
Ringoes, NJ 08851, Estados Unidos de América (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US03/14485 Fecha 08-05-2003

Publicación Internacional No. WO 03/094876 A1 Fecha 20-11-2003

6 Título (54): DENTÍFRICO ANTIBACTERIAL QUE EXHIBE PROPIEDADES ANTIPLACA Y DE REFRESCAMIENTO DEL ALIENTO

7 Clasificación Internacional (51)

A61K7/16 A61P31/02; A61P1/02

8 Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

10-05-2002

(31) Número de Solicitud

10/143,395

9 Comprobante de pago No. 04-86.801

Fecha 29-11-2004

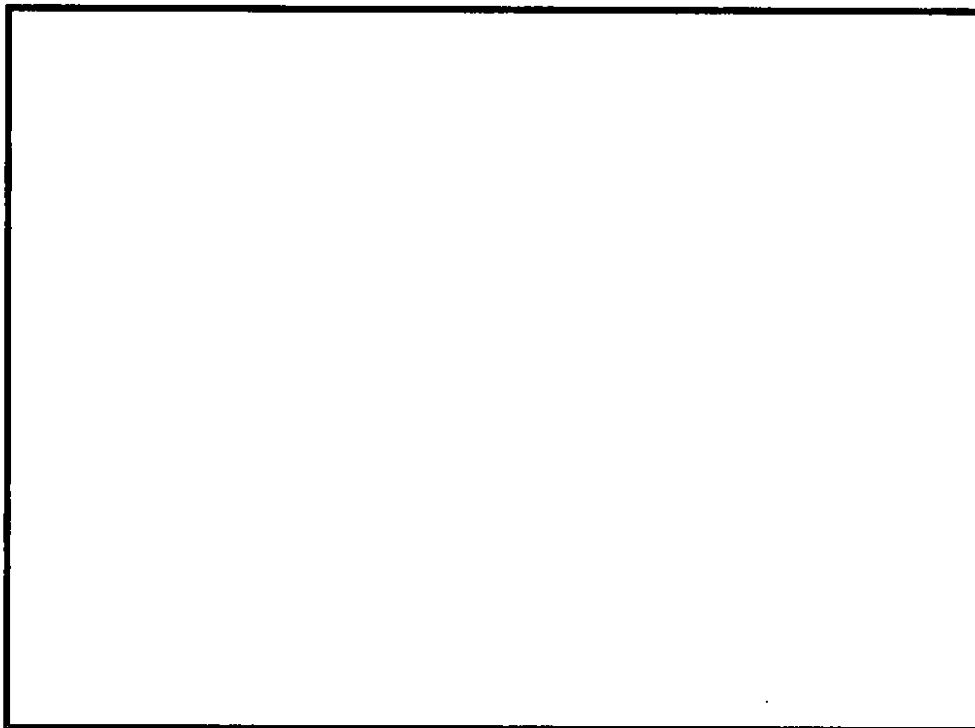
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

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. **Fotocopia autenticada**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA: *Juan Pablo Cadena*

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

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

2 20

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO	
Radicacion : 04122180 00000000	Folios: 67
Fecha (AMD): 2004-12-03 17:00:28	
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC	
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 86,801
FECHA : NOVIEMBRE 5 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21591362	05/11/2004	18,700,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
20 November 2003 (20.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/094876 A1(51) International Patent Classification⁷: A61K 7/16, 7/28

(21) International Application Number: PCT/US03/14485

(22) International Filing Date: 8 May 2003 (08.05.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10/143,395 10 May 2002 (10.05.2002) US(71) Applicant: COLGATE-PALMOLIVE COMPANY
[US/US]; 300 Park Avenue, New York, NY 10022 (US).(72) Inventors: SZELLES, Lori, EL.; 44 Watson Court, Howell,
NJ 07731 (US). LIU, Xiaoyan; 909 South Park Avenue,
Highland Park, NJ 08904 (US). WILLIAMS, Malcolm;
224 Hillside Avenue, Piscataway, NJ 08854 (US). MAS-
TERS, James, G.; 1 Stephen Court, Ringoes, NJ 08851
(US).(74) Agents: SHAPIRO, Paul et al.; Colgate-Palmolive
Company, 909 River Road, P.O. Box 1343, Piscataway, NJ
08855-1343 (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, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ,
VC, 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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI,
SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

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: ANTIBACTERIAL DENTIFRICE EXHIBITING ANTIPLAQUE AND BREATH FRESHENING PROPERTIES

(57) Abstract: A dual component antiplaque oral composition having antimalodor properties in which a first component contains an antibacterial agent and the second component contains a proteolytic enzyme, the first and second components are simultaneously combined for application to the teeth, the first and second components being physically segregated prior to use, the components when mixed upon application to teeth providing substantially antiplaque effect with superior antimalodor properties.

WO 03/094876 A1

**ANTIBACTERIAL DENTIFRICE EXHIBITING
ANTIPLAQUE AND BREATH FRESHENING PROPERTIES**

BACKGROUND OF THE INVENTION

5

1. Field of the Invention

10 The present invention relates to an oral care composition which contains a nonionic antibacterial compound effective in retarding bacterial plaque accumulation on teeth and more particularly to a dual component dentifrice composition containing an antibacterial compound in combination with an enzyme which achieves plaque reduction with superior breath freshening characteristics.

15 **2. The Prior Art**

Halitosis, the technical term for bad breath, or *Fetor ex Oris*, is an undesirable condition. As a matter of fact, everyone, excluding the very young, occasionally has bad breath, with approximately 25% suffering on a regular basis and the problem tends to get worse and more frequent as one gets older. The problem seems to be evenly split between men and women. Bad breath results when proteins from the food we eat and saliva debris are broken down by bacteria. Even the cleanest mouth hosts millions of bacteria which have the potential to decompose these protein-containing particles left in the mouth. The tongue, with its fissures and large, bumpy surface area, retains considerable quantities of food and debris that support and protect a large bacterial population. Under low oxygen condition, this bacterial population forms foul smelling products, called volatile sulfur compounds (VSC) – such as hydrogen sulfide (“rotten eggs”) and methyl mercaptans (“skunk smell”) and other odorous and bad tasting compounds. Up to 80-90% of bad breath that originates in the mouth is by this mechanism.

30

Dental plaque or plaque bio-film is a soft deposit that forms on teeth and is comprised of an accumulation of bacteria and salivary as well as food by-products. Plaque adheres tenaciously at the points of irregularity or discontinuity, e.g., on rough calculus surfaces, at the gum line, on tongue surface and within crevices, and the like. Besides being unsightly, plaque is implicated in the occurrence of gingivitis and other forms of periodontal disease.

35

16

Bacteria thrive on the tongue. For the most part, the bacteria are a part of a protective bio-film that essentially renders them resistant to most treatments. Few people clean their tongue after brushing, even though it's been shown that as much as 50 percent of the mouth's bacteria can be found here. Additionally, for many people, brushing or scraping the tongue is difficult because of the gag reflex. Therefore, cleaning the tongue non-mechanically is highly desirable for those who are unable to do so with a mechanical device.

A wide variety of antibacterial agents have been suggested in the art to retard plaque formation and the oral infections and dental disease associated with plaque formation. For example, nonionic antibacterial compounds such as Triclosan are well known to the art for their antibacterial activity and have been used in oral compositions to counter plaque formation by bacterial accumulation in the oral cavity.

In spite of the extensive prior art relating to antibacterial dentifrice compositions, there is still a need in the art to formulate a dentifrice product capable of delivering an antibacterial agent effective in the retardation of bacterial plaque accumulation on teeth, as well as on the tongue, without inhibiting the bioavailability of the antibacterial compound. The delivery of the antibacterial compound to the tongue will allow for effective control of bad breath.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention encompasses a dual component dental composition which when applied to teeth contains a combination of a nonionic antibacterial compound, and an enzyme ingredient whereby reduction of plaque accompanied by a superior antimalodor benefit is accomplished during tooth brushing.

The present invention is based upon the discovery that when a separately maintained first nonionic antibacterial compound containing dental component and a second enzyme containing dentifrice component are simultaneously combined and thereafter applied to the surface of the teeth, undiminished antiplaque efficacy is unexpectedly obtained with a superior retardation of oral cavity malodor when the teeth are brushed with the combined components.

7

In one embodiment of the present invention, a dual component dentifrice composition of the present invention is provided being comprised of separate nonionic antibacterial compound and enzyme containing dentifrice components which are housed in a container wherein the components are maintained separate from each other and are not combined and admixed until simultaneous application to teeth is to be performed by the user as by brushing. Unexpectedly, when the separately maintained dental components are contacted with each other immediately prior to application to teeth, there is obtained undiminished antiplaque efficacy of the nonionic antibacterial compound accompanied by an enhanced antimalodor benefit.

The dual component dentifrice composition of the present invention was found to significantly reduce total bacteria on the tongue. Even more specifically, this dual component dentifrice combination was found to significantly reduce the level of bacterial species on the tongue surface responsible for the evolution of oral malodor up to five hours post brushing when compared to a clinically proven commercial toothpaste containing Triclosan.

DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

Nonionic Antibacterial Agent

Nonionic antibacterial agents used in the practice of the present invention include halogenated diphenyl ether compounds such as 2,4,4'-trichloro-2'-hydroxydiphenyl ether (Triclosan) and 2,2'-dihydroxy-5,5'-dibromodiphenyl ether. Other useful nonionic antibacterial agents include phenolic compounds including phenol and its homologs, mono and polyalkyl and aromatic halophenols, resorcinol and its derivatives and bisphenolic compounds, such phenolic compounds being more fully disclosed in US Pat. No. 5,368,844, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

The nonionic antibacterial agent is included in the dentifrice composition at a concentration of about 0.10 to about 1.5% by weight and preferably about 0.3 to about 1.2% by weight.

8
✓**Abrasives**

Abrasives preferred for use the practice of the present invention include silica materials and particularly silica gels and precipitated amorphous silica having an oil absorption value of less than 100cc/100g silica and preferably in the range of from about 45cc/100g to less than about 70cc/100g silica. These silicas are colloidal particles having an average particle size ranging from about 3 microns to about 12 microns, and more preferably between about 5 to about 10 microns and a pH range from 4 to 10 preferably 6 to 9 when measured as a 5% by weight slurry.

Oil absorption values are measured using the ASTM Rub-Out Method D281. The low oil absorption silica abrasive is present in the oral care compositions of the present invention at a concentration of about 5 to about 40% by weight and preferably about 10 to about 30% by weight.

Low oil absorption silica abrasives particularly useful in the practice of the present invention are marketed under the trade designation Sylodent XWA by Davison Chemical Division of W.R. Grace & Co., Baltimore, MD 21203. Sylodent 650 XWA, a silica hydrogel composed of particles of colloidal silica having a water content of 29% by weight averaging from about 7 to about 10 microns in diameter, and an oil absorption of less than 70cc/100g of silica is a preferred example of a low oil absorption silica abrasive useful in the practice of the present invention.

Another low oil absorption silica abrasive particularly useful in the practice of the present invention is marketed under the trade designation DP-105 by J.M. Huber Chemicals Division, Havre de Grace, Maryland 21078 is a precipitated amorphous silica having an average particle size distribution from 5 to 12 microns and an oil absorption in the range of 50 to 70cc/100g.

Other abrasives which may be used in the practice of the present invention include precipitated silicas having a mean particle size of up to about 20 microns, such as Zeodent 115, marketed by J.M. Huber Chemicals Division, Havre de Grace, Maryland 21078, or Sylodent 783 marketed by Davison Chemical Division of W.R. Grace & Company, sodium metaphosphate, potassium metaphosphate, tricalcium phosphate, dihydrated dicalcium phosphate, aluminum silicate, calcined alumina, bentonite or other siliceous materials, or combinations thereof.

29

The abrasive materials may be used individually as the sole abrasive in preparing the dental composition of the present invention or in combination with other known dentifrice abrasives. The total quantity of abrasive present in the dentifrice compositions of the present invention is at a level of from about 5% to about 60% by weight, preferably from about 10% to about 55 by weight when the dentifrice composition is a toothpaste.

Enzymes

The enzymes useful in the practice of the present invention include protein substances within the class of proteases, which breakdown or hydrolyze proteins (proteases). These proteolytic enzymes are obtained from natural sources or by the action of microorganisms having a nitrogen source and a carbon source. Examples of proteolytic enzymes useful in the practice of the present invention include papain, bromelain, chymotrypsin, ficin and alcalase.

Papain obtained from the milky latex of the Papaya tree is the proteolytic enzyme preferred for use in the practice of the present invention and is incorporated in the oral care composition of the present invention in an amount of about 0.1 to about 10% by weight and preferably about 0.5 to about 5% by weight, such papain having an activity of 150 to 300 MCU per milligram as determined by the Milk Clot Assay Test of the Biddle Sawyer Group (see J. Biol. Chem., vol. 121, pages 737-745).

An additional enzyme which is formulated in combination with the protease enzyme papain is glucoamylase. Glucoamylase is a saccharifying glucoamylase of *Aspergillus niger* origin cultivated by fermentation. This enzyme can hydrolyze both the alpha-D-1,6 glucosidic branch points and the alpha-1,4 glucosidic bonds of glucosyl oligosaccharides. The product of this invention comprises about 0.001 to 2 % of the carbohydrase and preferably about 0.01 to 0.55% by weight. Additional carbohydrases useful in accordance with this invention are glucoamylase, alpha and beta-amylase, dextranase and mutanase.

Other enzymes which may be used in the practice of the present invention include other carbohydrases such as alpha-amylase, beta-amylase, dextranase and mutanase and lipases such as plant lipase, gastric lipase, pancreatic lipase, pectinase, tannase lysozyme and serine proteases.

7/10

The lipase enzyme is derived from a select strain of *Aspergillus niger*, exhibiting random cleaving of the 1,3 positions of fats and oils. The enzyme has maximum lipolytic activity at pH 5.0 to 7.0 when assayed with olive oil. The lipase may be included in the dentifrice composition at a concentration of about 0.010 to about 5.0% by weight and preferably about 0.02 to about 0.10 % by weight.

The presence of tannase enzyme can be further beneficial in facilitating the breakdown of extrinsic stain. Tannase enzymes have been purified from *Aspergillus niger* and *Aspergillus alliaceus* and are useful in the hydrolysis of tannins, known to discolor the tooth surface.

Other suitable enzymes which can comprise the present invention include lysozyme, derived from egg white, which contains a single polypeptide chain crosslinked by four disulfide bonds having a molecular weight of 14,600 daltons. The enzyme can exhibit antibacterial properties by facilitating the hydrolysis of bacterial cell walls cleaving the glycosidic bond between carbon number 1 of N-acetylmuramic acid and carbon number 4 of N-acetyl-D-glucosamine, which in vivo, are polymerized to form the cell wall polysaccharide. Additionally, pectinase, an enzyme that is present in most plants, facilitates the hydrolysis of the polysaccharide pectin into sugars and galacturonic acid.

Dentifrice Vehicle

The orally-acceptable dentifrice vehicle used to prepare the dentifrice composition comprises a water-phase, containing a humectant therein. The humectant is preferably glycerin, sorbitol, xylitol, and/or propylene glycol of molecular weight in the range of 200 to 1,000. Other humectants, such as polyethylene glycol, and mixtures thereof may also be employed. The humectant concentration typically totals about 5 to about 70% by weight of the oral composition.

Reference hereto to sorbitol refers to the material typically commercially available as a 70% aqueous solution. Water is present typically in amount of at least about 10% by weight, and generally about 15 to 30% by weight of the oral composition. Water employed in the preparation of commercially suitable toothpastes should be deionized and free of organic impurities. These amounts of water include the free water which is added that which is introduced with other materials such as with sorbitol.

Z11

The dentifrice compositions of the present invention can contain a variety of optional dentifrice ingredients. As described below, such optional ingredients can include, but are not limited to, thickening agents, surfactants, antitartar agents, a source of fluoride ions, a synthetic anionic polycarboxylate, a flavoring agent, antitartar and coloring agents.

5

Thickening Agents

Thickeners used in the compositions of the present invention include natural and synthetic gums and colloids. Suitable thickeners include naturally occurring polymers such as carrageenans, xanthan gum, polyglycols of varying molecular weights sold under the tradename Polyox, and polyvinylpyrrolidone. Compatible inorganic thickeners include amorphous silica compounds which function as thickening agents and include colloidal silicas compounds available under the trade designation Cab-o-sil manufactured by Cabot Corporation and distributed by Lensap Chemical, Bound Brook, New Jersey; Zeodent 165 from J.M. Huber Chemicals Division, Havre de Grace, Maryland 21078; and Sylodent 15, available from Davison Chemical Division of W.R. Grace Corporation, Baltimore, MD 21203. Other inorganic thickeners include natural and synthetic clays such as hectorite clays, lithium magnesium silicate (laponite) and magnesium aluminum silicate (Veegum).

The thickening agent is present in the dentifrice composition in amounts of about 0.1 to about 10% by weight, preferably about 0.5 to about 4.0% by weight.

Surfactants

Surfactants are used in the compositions of the present invention to achieve increased prophylactic action and render the dentifrice compositions more cosmetically acceptable. The surfactant is preferably a detergent material that imparts to the composition detergent and foaming properties.

Anionic surfactants such as higher alkyl sulfates such as sodium lauryl sulfate are not compatible with enzymes. Anionic surfactants denature enzyme and cause loss of activity. As a result, it is important to the practice of the present invention to use a surfactant or combination of surfactants that are compatible with the enzymes present in the toothpaste formulation and provide the requisite foaming characteristics. Examples of enzyme compatible surfactants include nonanionic polyoxyethylene surfactants such as Pluronic F127, Polyoxamer 407, Steareth 30, Polysorbate 20, and amphoteric surfactants such as cocamidopropyl betaine and cocamidopropyl betaine lauryl glucoside. Preferred surfactants include a combination of pluronic F127, Polyoxamer 407, Polysorbate 20, and cocamidopropyl betaine at a total surfactant concentration in the dentifrice composition of between about 2 to about 10% by

29¹²

weight and preferably between about 3.5 to about 6.5% by weight at weight ratios of 2.5 Polyaxomer 407, 2.5 PEG-40 castor oil, 3.3 Polysorbate-20 and 1.0 cocamidopropyl betaine.

Fluoride and Other Active Agents

- 5 The dentifrice composition of the present invention may also contain a source of fluoride ions or fluorine-providing component, as anticaries agent in amount sufficient to supply about 25 ppm to 5,000 ppm of fluoride ions and include inorganic fluoride salts, such as soluble alkali metal salts. For example, preferred fluoride sources which are compatible with enzymes present in the composition are sodium fluoride, potassium fluoride, sodium fluorosilicate, 10 ammonium fluorosilicate, as well as tin fluorides, such as stannous fluoride and stannous chloride. Sodium fluoride is preferred.

- In addition to fluoride compounds, there may also be included antitartar agents such as pyrophosphate salts including dialkali or tetraalkali metal pyrophosphate salts such as 15 $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{K}_2\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ and $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ sodium tripolyphosphate, long chain polyphosphates such as sodium hexametaphosphate and cyclic phosphates such as sodium trimetaphosphate. These antitartar agents are included in the dentifrice composition at a concentration of about 1 to about 5% by weight.

Enzyme Stabilizing Agents

- 20 The dentifrice composition of the present invention may also contain ingredients that stabilize enzymes in a dentifrice environment. These stabilizers protect the enzyme from inactivation by chelating metal impurities present in the dentifrice composition. Chelating agents include, ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) and sodium gluconate at concentrations between 0.01 25 and 1%, preferably between 0.1 and 0.5%. Other stabilizers may also prevent oxidation of amino acids, such as cysteine, that are critical for enzyme activity. Examples of agents that stabilize the enzyme against oxidation include sodium bisulfite, metal gallates, sodium stannate and ascorbic acid at concentrations between about 0.1 and about 1.5%, preferably between about 0.3 and about 0.75%.

30

Anionic Polycarboxylate

- Synthetic anionic polycarboxylates may also be used in the dentifrice compositions of the present invention as an efficacy enhancing agent for any antibacterial, antitartar or other active agent within the dentifrice composition. Such anionic polycarboxylates are generally employed 35 in the form of their free acids or preferably partially or more preferably fully neutralized water-soluble alkali metal (e.g. potassium and preferably sodium) or ammonium salts. Preferred are 1:4 to 4:1 copolymers of maleic anhydride or acid with another polymerizable ethylenically

unsaturated monomer, preferably methylvinylether/maleic anhydride having a molecular weight (M.W.) of about 30,000 to about 1,800,000 most preferably about 30,000 to about 700,000.

Examples of these copolymers are available from GAF Corporation under the tradename Gantrez, e.g. AN 139 (M.W. 500,000), AN 119 (M.W. 250,000); S-97 Pharmaceutical Grade (M.W. 700,000), AN 169 (M.W. 1,200,000-1,800,000), and AN 179 (M.W. above 1,800,000); wherein the preferred copolymer is S-97 Pharmaceutical Grade (M.W. 700,000).

When present, the anionic polycarboxylates is employed in amounts effective to achieve the desired enhancement of the efficacy of any antibacterial, antitartar or other active agent within the dentifrice composition. Generally, the anionic polycarboxylates is present within the dentifrice composition from about 0.05% to about 4% by weight, preferably from about 0.5 to about 2.5% by weight.

Flavor

The dentifrice composition of the present invention may also contain a flavoring agent. Flavoring agents that are used in the practice of the present invention include essential oils as well as various flavoring aldehydes, esters, alcohols, and similar materials. Examples of the essential oils include oils of spearmint, peppermint, wintergreen, sassafras, clove, sage, eucalyptus, marjoram, cinnamon, lemon, lime, grapefruit, and orange. Also useful are such chemicals as menthol, carvone, and anethole. Of these, the most commonly employed are the oils of peppermint and spearmint.

The flavoring agent is incorporated in the dentifrice composition at a concentration of about 0.1 to about 5% by weight and preferably about 0.5 to about 1.5% by weight.

Other Ingredients

Various other materials may be incorporated in the dentifrice compositions of this invention, including desensitizers, such as potassium nitrate; whitening agents; preservatives; silicones; and chlorophyll compounds. These additives, when present, are incorporated in the dentifrice composition in amounts which do not substantially adversely affect the properties and characteristics desired.

A striped dentifrice product is obtained in accordance with the practice of the present invention wherein colorants of contrasting colors are incorporated in each of the dentifrice components used in the practice of the present invention, the colorants being pharmacologically and physiologically nontoxic when used in the suggested amounts. Colorants used in the practice of the present invention include pigments and dyes.

14
2

To prepare the separate dentifrice components of the present invention, for example as in the preparation of the dentifrice component containing the nonionic antibacterial compound, the humectant and polymer binder are dispersed in a conventional mixer until the mixture becomes a well dispersed slurry which is smooth in appearance, after which water is added. This mixture is heated to 100-130°F and mixed for 10 to 30 minutes producing a homogeneous gel phase. Sweetener and color are added and mixed for 20 minutes. The mixture is transferred to a vacuum mixer and the abrasive is added and mixed for 10 to 30 minutes at high speed under a vacuum in the range of 5 to 100 millimeter of mercury pressure, preferably 5 to 50 mm Hg, providing a homogeneous mixture. As the final stage the flavor and antibacterial compound are added followed by an additional 20 minute mixing under vacuum.

For the preparation of the enzyme containing dentifrice component, the polymeric binder is dispersed in humectant to form a smooth dispersed slurry. To this dispersion is added water, containing dissolved synthetic clay, salts and the sweetener. The resulting continuous phase is mixed under high speed for a period of no less than 20 minutes. To the resulting homogeneous continuous phase, silica abrasive is slowly added, along with the thickening silica and mixed under vacuum in the range of 5 to 100 mm of mercury for a period of 20 minutes. At this stage, the color, surfactants and enzyme ingredients are added and mixed under high speed for 10 to 20 minutes under a vacuum of 5 to 50 mm10 Hg. The flavor oils are then added to the mixture which is followed by mixing another 10 to 20 minutes under vacuum of 5 to 50 mm10 Hg.

The resultant components are dentifrice compositions of a texture like that of normal toothpastes having a pH in the range of 5 to 8, preferably 6.5 to 7.5, e.g., 7, and of satisfactory flavor.

Packaging of the Dual Component Dentifrice

The dual component composition of the present invention is packaged in a suitable dispensing container such as a tube or pump in which the components are maintained physically separated and from which the separated components may be dispensed synchronously. Such containers are known to the art. Examples of suitable pump devices are disclosed in US 4,528,180 and US

1615

5,332,124. Examples of a suitable dispensing tube are disclosed in US 4,487,757 and 4,687,663 wherein the tube is formed from a collapsible plastic web and is provided with a partition within the tube defining separate compartments in which the physically separated components are stored and from which they are dispersed through a suitable dispensing outlet.

5

The following specific Example illustrates the present invention. The individual dentifrice components described below were prepared by following the procedure described above. The amounts of the various ingredients are by weight unless otherwise indicated. The resultant components were packaged in tubes or other containers provided with means for physical separation of the individual dentifrice components.

10

Example I

A dual component dentifrice composition having the following ingredients was prepared:

Component A		Component B	
Ingredients	Wt. %	Ingredients	Wt. %
Deionized water	10.079	Deionized water	16.0
Sodium fluoride	0.486	Sodium MFP	0.76
Sodium saccharine	0.25	Sodium saccharin	0.40
Iota-carrageenan	0.735	Sorbitol (70%)	19.25
Titanium dioxide	0.50	Glycerin	20.30
Sorbitol (70%)	8.00	Sodium tripolyphosphate	3.00
Glycerin	17.00	Xanthan	0.50
Gentrez	27.20	Laponite D	0.70
NaOH 50% solution	2.00	Zeodent-115	5.00
Zeodent-165	2.00	Zeodent-165	2.00
Zeodent-115	18.65	Sylodent XWA650	20.00
Flavor	1.00	Flavor	1.10
Sodium bicarbonate	10.00	Tetrasodium pyrophosphate	2.00
Triclosan	0.60	Titanium dioxide	0.4
Sodium lauryl sulfate	1.50	Tegobetaine	2.00
		Polysorbate 20	2.00
		Polyethylene glycol 600	3.00
		Papain	1.00
		Glucoamylase	0.20
		Lipase	0.06
		Sodium bisulfite	0.10
		Sodium phosphate monobasic	0.03
		Anhy. Na Phosphate dibasic	0.20
Total	100.00		100.00

Upon use, Components A and B are combined, for example on the toothbrush, to give a combined composition, designated as Composition "X". Composition "X" was evaluated for its ability to control bacteria on the back of the tongue that are responsible for oral malodor formation as well as the control of breath VSC using the Halimeter™.

The evaluation of the quantity of bacteria responsible for oral malodor was determined in-vivo in a tongue micro-flora study. The compositions were tested for their ability to reduce the micro-flora on the back of the tongue, especially those species responsible for the generation of H₂S. The study required panelists to swab one side of the back of the tongue for bacterial collection at baseline and the alternate back side of the tongue four hours post treatment. This was done before (baseline) and after panelists brushed with treatment products for 1 minute followed by swishing with the dentifrice slurry for 15 seconds. The collected samples were plated onto lead acetate agar media for the selection of H₂S-forming bacteria as well as blood agar media to determine the total level of bacteria present on the tongue and incubated under anaerobic conditions at 37°C. After 72 hours, colony-forming units of H₂S-forming bacteria, and total bacterial colony-forming units were enumerated. The mean colony forming unit results were used to calculate percent reduction from baseline.

The results of the in-vivo tongue micro-flora study are recorded in Table I below. For purposes of comparison a clinically proven commercial toothpaste product, containing 0.3% Triclosan, designated Composition "C", which did not contain enzymes, was also evaluated in the study. A placebo dentifrice which did not contain enzymes or Triclosan was also prepared containing a silica abrasive and SLS surfactant. The comparative and placebo dentifrice results are also recorded in Table I below.

TABLE I			
TOTAL BACTERIA REDUCTION FROM TONGUE SURFACE			
Composition	Baseline Mean CFU*	5 Hours Post Brushing Mean CFU	% Reduction from baseline of Mean CFU
Placebo	6.2 10 ⁵	5.4 10 ⁵	14
C	3.7 10 ⁵	1.4 10 ⁵	63
X	1.2 10 ⁶	1.2 10 ⁵	89

CFU = Colony forming units

✓ 18

The results recorded in Table I indicate that the dentifrice composition of the present invention, Composition X unexpectedly provided a substantially reduced quantity of tongue bacteria as compared to the placebo and the comparative dentifrice, Composition C, a clinically proven Triclosan containing commercial product.

5

Example II

The tongue micro-flora study procedure of Example I was also done to evaluate the ability of Composition "X" to specifically reduce odor-forming (H_2S) bacteria on the back of the tongue.

10 The results of this second study are recorded in Table II below.

TABLE II			
H ₂ S-FORMING BACTERIA REDUCTION FROM TONGUE SURFACE			
Composition	Baseline Mean CFU	5 Hours Post Treatment Mean CFU	% Reduction from Baseline
Placebo	9.8 10 ⁴	5.1 10 ⁴	48
C	2.4 10 ⁵	8.8 10 ⁴	63
X	1.4 10 ⁵	2.4 10 ⁴	83

The results recorded in Table II with respect to H_2S -forming bacteria are consistent with the findings for the total bacteria load recorded in Table I.

15

Example III

The dual component dentifrice composition of the present invention was also found to control volatile sulfur compound (VSC) formation in clinical breath VSC study involving the same human subjects described in Example I and Example II. Breath-odor was measured using a Halimeter™ at baseline and at four hours after brushing the teeth for one minute and swishing the slurry for 30 seconds. The results recorded in Table III are consistent with data represented in Table II indicating a greater reduction in breath VSC's responsible for oral malodor when compared to comparative compositions in which enzymes were not used in combination with Triclosan.

25

D19

TABLE III			
Clinical study involving oral malodor reduction.			
Composition	Baseline [VSC] in ppb*	5 Hours Post Brushing [VSC] in ppb	% Reduction of Malodor
Placebo			
C	270	270	0
X	180	130	31
	380	100	66

*ppb = parts per billion

2720

CLAIMS

1. A dual component antiplaque oral composition effective to reduce plaque and oral malodor comprising a first component containing a nonionic antibacterial agent and the second component containing a proteolytic enzyme, the first and second components being simultaneously combined for application to the teeth, the first and second components being physically segregated prior to use, the components when mixed upon application to teeth providing an antiplaque effect with a superior antimalodor benefit.
2. The composition of claim 1 wherein the dentifrice contains a silica abrasive having an oil absorption value less than 100cc/100g silica.
3. The composition of claim 1 wherein the low oil absorption silica abrasive is present in the composition at a concentration of about 5 to about 40% by weight of the composition.
4. The composition of claim 1 wherein the proteolytic enzyme is papain.
5. The composition of claim 1 wherein the proteolytic enzyme is present in the dentifrice in combination with a lipase.
6. The composition of claim 1 wherein the proteolytic enzyme is present in the dentifrice composition in combination with a lipase and glycoamylase.
7. The composition of claim 7 wherein each enzyme of claim 6 is present in the composition at a concentration of about 0.02 to about 5.0% by weight of the composition.
8. The composition of claim 1 wherein the nonionic antibacterial agent is Triclosan.
9. A method for retarding bacterial plaque accumulation on teeth and oral malodor in the oral cavity which comprises preparing a dual component dentifrice in which a first component contains a nonionic antibacterial agent and a second component contains an enzyme, physically segregating the components prior to use, simultaneously combining the components for application to the teeth, the components when mixed upon application to teeth providing an antiplaque effect with superior antimalodor benefit.
10. The method of claim 9 wherein the dentifrice contains a silica abrasive having an oil absorption value less than 100cc/100g silica.

21

11. The method of claim 9 wherein the low oil absorption silica abrasive is present in the composition at a concentration of about 5 to about 40% by weight of the composition.

5 12. The method of claim 9 wherein the proteolytic enzyme is papain.

13. The method of claim 9 wherein the proteolytic enzyme is present in the dentifrice in combination with a lipase.

10 14. The composition of claim 9 wherein the proteolytic enzyme is present in the dentifrice composition in combination with a lipase and glycoamylase.

15 15. The method of claim 14 wherein each of the enzymes is present in the composition at a concentration of about 0.2 to about 5.0% by weight of the composition.

22



A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K7/16 A61K7/28

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

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

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

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
~~S~~	FR 2 051 992 A (ERASME) 9 April 1971 (1971-04-09) the whole document ---	1-15
A	US 5 328 692 A (DANA DOMINIQUE) 12 July 1994 (1994-07-12) the whole document ---	1-15
A	GB 1 033 229 A (IPTOR PHARMAZEUTISCHE PRAEPARA) 22 June 1966 (1966-06-22) the whole document ---	1-15
A	US 6 110 446 A (AFFLITTO JOHN ET AL) 29 August 2000 (2000-08-29) the whole document ---	1-15

	-/--	

☒ Patent family members are listed in annex.

"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 mailing of the international search report

28/08/2003

Mitchell, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/14485

23

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 6 379 654 B1 (HOIC DIEGO ET AL) 30 April 2002 (2002-04-30) the whole document -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/14485

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.: 9-14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 9-14 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 9-14

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/14485

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2051992	A	09-04-1971	FR 2051992 A6	09-04-1971
US 5328692	A	12-07-1994	FR 2631823 A1	01-12-1989
			AU 3749089 A	05-01-1990
			EP 0414980 A1	06-03-1991
			WO 8911848 A1	14-12-1989
			JP 3500895 T	28-02-1991
GB 1033229	A	22-06-1966	CH 456048 A	15-05-1968
			DE 1467951 A1	13-02-1969
			FR 1589357 A	31-03-1970
US 6110446	A	29-08-2000	AU 760832 B2	22-05-2003
			AU 6505699 A	26-04-2000
			BR 9915342 A	31-07-2001
			CA 2346353 A1	13-04-2000
			EP 1119342 A1	01-08-2001
			JP 2002526394 T	20-08-2002
			PL 347062 A1	11-03-2002
			WO 0019971 A1	13-04-2000
			US 6106812 A	22-08-2000
US 6379654	B1	30-04-2002	AU 3135602 A	06-05-2002
			WO 0234213 A2	02-05-2002

2X

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual

Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
20 de Noviembre de 2003 (20.11.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/094876 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 7/16, 7/28

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/US03/14485

(22) Fecha de Presentación Internacional:
8 de Mayo de 2003 (08.05.2003)

(25) Lenguaje de entrega: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
10/143,395 10 de Mayo de 2002 (10.05.2002) US

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

(75) Inventores: SZELES, Lori, H.; 44 Watson Court, Howell,
NJ 07731 (US). LIU, Xiaoyan; 909 South Park Avenue,
Highland Park, NJ 08904 (US). WILLIAMS, Malcolm; 224
Hillside Avenue, Piscataway, NJ 08854 (US). MASTERS,
James, G.; 1 Stephen Court, Ringoes, NJ 08851 (US).

(74) Apoderado: SHAPIRO, Paul; Colgate-Palmolive
Company, 909 River Road, P.O. Box 1343, Piscataway, NJ
08855-1343 (US)

(81) Estados 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, HY, 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, UAM, UG, UZ, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regional): patente
ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Patente Europea (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, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, 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 cuanto al derecho del solicitante a solicitar y que se le
conceda una patente (Regla 4.17 (II)) para todas las
designaciones.

— en cuanto al derecho del solicitante a reivindicar prioridad
de la solicitud más temprana (Regla 4.17 (III)) para todas
las designaciones

Publicado:

— con el informe de búsqueda internacional

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

(54) Título: DENTÍFRICO ANTIBACTERIAL QUE EXHIBE PROPIEDADES ANTIPLACA Y DE
REFRESCAMIENTO DEL ALIENTO

(57) Resumen: composición oral antiplaca de dos componentes que tiene propiedades contra el mal olor en la
cual el primer componente contiene un agente antibacterial y el segundo componente contiene una enzima
proteolítica, el primer y segundo componentes se combinan simultáneamente para aplicarlos a los dientes, el
primer y segundo componente están físicamente segregados antes del uso, los componentes cuando se
mezclan al aplicarlos a los dientes proporcionan sustancialmente un efecto antiplaca con propiedades
superiores contra el mal olor.

28 X

**DENTIFRICO ANTIBACTERIAL QUE EXHIBE PROPIEDADES ANTIPLACA Y DE
REFRESCAMIENTO DEL ALIENTO**

5

Antecedentes de la Invención

1. Campo de la Invención

10

La presente invención se refiere a una composición para el cuidado oral la cual contiene un compuesto antibacterial no iónico efectivo para retardar la acumulación de placa bacterial sobre los dientes y más particularmente a una composición dentífrica de componente dual que contiene un compuesto antibacterial en combinación con una enzima la cual logra una reducción de placa con características de refrescamiento del aliento superiores.

20 2. El arte previo

La halitosis, el término técnico para el mal aliento, o *Fetor ex Oris*, es una condición indeseable. Como una materia de hecho, todos, excluyendo los muy jóvenes, ocasionalmente tienen mal aliento con aproximadamente 25% sufriendo sobre una base regular y el problema tiende a empeorarse y ser más frecuente al envejecer. El problema parece ser dividido en forma pareja entre los hombres y las mujeres. El mal aliento resulta cuando las proteínas de los alimentos que comemos y las desperdicios de saliva se rompen por las

bacterias. Aún la más limpia de las bocas alberga millones de bacterias las cuales tienen el potencial de descomponer éstas partículas que contienen proteína dejadas en la boca. La lengua, con sus fisuras y un área de superficie con protuberancias grande, retiene cantidades considerables de alimentos y desperdicios que mantienen y protegen una gran población bacteriana. Bajo condiciones de oxígeno bajo, esta población bacteriana forma productos que huelen mal, llamados compuestos de sulfuro volátil (VSC) - tal como el sulfuro de hidrógeno ("huevos podridos") y los mercaptanos de metilo ("olor de zorrillo") y otros compuestos que saben mal y olores s. Hasta el 80-90% del mal aliento que se origina en la boca es por éste mecanismo.

La placa dental o la biopelícula de placa es un depósito suave que se forma sobre los dientes y está compuesto de una acumulación de bacterias y de saliva así como de subproductos alimenticios. La placa se adhiere tenazmente en los puntos de irregularidad de discontinuidad, por ejemplo sobre superficies de cálculo ásperas, en la línea de encías, sobre la superficie de la lengua y en las grietas y similares. Además de ser fea, la placa está implicada en la ocurrencia de la gingivitis y otras formas de enfermedad periodontal.

Las bacterias proliferan en la lengua. En la mayor parte, las bacterias son una parte de una biopelícula protectora que esencialmente las hace resistentes a la mayoría

de los tratamientos. Pocas personas limpian su lengua después del cepillado, aún cuando se ha mostrado que hasta tanto como 50% de las bacterias de la boca pueden encontrarse aquí. Adicionalmente, para mucha gente, el cepillado o raspado de la lengua es difícil debido al reflejo de mordaza. Por tanto, la limpieza de la lengua no es mecánicamente muy deseable para aquellos que son incapaces de hacer esto con un dispositivo mecánico.

10 Una amplia variedad de agentes antibacteriales se han sugerido en el arte para retardar la formación de placa y las infecciones orales y la enfermedad dental asociada con la formación de placa. Por ejemplo, los compuestos antibacteriales catiónicos tal como el cloruro de cetil piridinio son muy conocidos en el arte por su actividad antibacterial y se han usado en las composiciones orales para atacar la formación de placa por la acumulación bacterial en la cavidad oral.

20 A pesar de un arte previo extenso con respecto a las composiciones dentífricas antibacteriales, aún existe una necesidad en el arte de formular un producto dentífrico capaz de entregar un agente antibacterial efectivo para retardar la acumulación de placa bacterial sobre los dientes, así como la lengua, sin inhibir la biodisponibilidad del compuesto antibacterial. La entrega del compuesto antibacterial a la lengua permitirá un control efectivo del mal aliento.

Síntesis de la Invención

La presente invención abarca una composición dental de componente dual la cual cuando se aplica a los
5 dientes contiene una combinación de compuesto antibacterial no iónico, y un ingrediente de enzima en donde la reducción de la placa acompañada por un beneficio en contra del mal olor o superior es logrado durante el cepillado de los dientes.

10 La presente invención se basa sobre el descubrimiento de que cuando los componentes mantenidos separadamente primer compuesto antibacterial no iónico que contiene componente dental y el segundo componente de
15 dentífrico que tiene contiene enzima son combinados simultáneamente y después aplicados a la superficie de los dientes, una eficacia antiplaca no disminuida es obtenida inesperadamente con un retardo superior del mal olor de la cavidad oral cuando los dientes son cepillados con los componentes combinados.

20

En una incorporación de la presente invención, una composición dentífrica de componente dual de la presente invención se proporciona estando compuesto de un compuesto antibacterial no iónico separado y componente dentífricos que
25 contienen enzima los cuales están albergados en un recipiente en donde los componentes son mantenidos separados uno de otro y no son combinados y se mezclan hasta la aplicación simultánea

32 37
25

en los dientes cuando éste se va a llevar a cabo por el usuario tal como mediante el cepillado. Inesperadamente, cuando los componentes dentales mantenidos separadamente se ponen en contacto uno con otro inmediatamente antes de la aplicación a los dientes, se obtiene una eficaz antiplaca no disminuida del compuesto antibacterial no iónico acompañado por un beneficio en contra del mal olor mejorado.

La composición dentífrica de componente dual de la presente invención se encontró que reduce significativamente las bacterias totales sobre la lengua. Aún más específicamente, esta combinación de dentífrico de componentes duales se encontró que reduce significativamente el nivel de las especies bacteriales sobre la superficie de la lengua que son responsables por la evolución del mal olor oral hasta por cinco horas después del cepillado cuando se compara con una pasta dental comercial probada clínicamente que contiene Triclosan.

Descripción de las Incorporaciones Preferidas

20

Agente Antibacterial No iónico

Los agentes antibacteriales no iónicos usados en la práctica de la presente invención incluyen compuestos de difenil éter halogenatados tal como 2, 4, 4'-tricloro-2'-hidroxidifenil éter (Triclosan) y 2, 2'-dihidroxi-5,5'-dibromodifenil éter. Otros agentes antibacteriales no iónicos

útiles incluyen los compuestos fenólicos que incluyen fenol y sus homólogos, mono y polialquil y halofenoles aromáticos, resorcinol y sus derivados y compuestos bisfenólicos, tal como compuestos fenólicos que son más completamente descritos en la patente de los Estados Unidos de América número 5,368,844, cuya descripción se incorpora aquí por referencia.

El agente antibacterial no iónico es incluido en la composición dentífrica a una concentración de alrededor de 0.10 a alrededor de 1.5% por peso y preferiblemente de alrededor de 0.3 a alrededor de 1.2% por peso.

Abrasivos

Los abrasivos preferidos para usarse en la práctica de la presente invención incluyen materiales de sílice y particularmente geles de sílice y sílice amorfa precipitada que tiene un valor de absorción de aceite de menos de 100 centímetros cúbicos/100 g de sílice y preferiblemente en el rango de desde alrededor de 45 centímetros cúbicos/100 g a menos de alrededor de 70 centímetros cúbicos/100 g de sílice. Estas sílices son partículas coloidales que tienen un tamaño de partícula promedio que varía de desde alrededor de 3 micras a alrededor de 12 micras, y más preferiblemente de entre alrededor de 5 a alrededor de 10 micras y un rango de pH de desde 4 a 10 preferiblemente de 6 a 9 cuando se mide como una solución de 5% por peso.

Los valores de absorción de aceite son medidos usando el método D281 ASTM Rub-Out. El abrasivo de sílice de absorción de aceite baja está presente en las composiciones orales de la presente invención a una concentración de alrededor de 5 a alrededor de 40% por peso y preferiblemente de alrededor de 10 a alrededor de 30% por peso.

Los abrasivos de sílice de baja absorción de aceite particularmente útiles en la práctica de la presente invención son comercializados bajo la designación de comercio Syldent XWA de Davison Chemical Division de W. R. Grace & Co., Baltimore, MD 21203. El Syldent 650 XWA, un hidrogel de sílice compuesto de partículas de sílice coloidal que tiene un contenido de agua de 29% por peso promediando de desde alrededor de 7 a alrededor de 10 micras de diámetro, y una absorción de aceite de menos de 70 centímetros cúbicos/100 gramos de sílice es un ejemplo preferido de un abrasivo de sílice de baja absorción de aceite útil en la práctica de la presente invención.

Otro abrasivo de sílice de absorción de aceite baja particularmente útil en la práctica de la presente invención es comercializado bajo la designación de comercio DP-105 de J. M. Huber Chemicals Division, de Havre de Grace, Maryland 21078 y es una sílice amorfa precipitada que tiene una distribución de tamaño de partícula promedio de desde 5 a 12

micras y una absorción de aceite en el rango de 50 a 70 centímetros cúbicos/100 g.

Otros abrasivos los cuales pueden ser usados en la práctica de la presente invención incluyen sílices precipitadas que tienen un tamaño de partícula medio de hasta alrededor de 20 micras tal como Zeodent 115, comercializado por J. M. Huber Chemicals Division, de Havre de Grace, Maryland 21078, o Sylondent 783 comercializado por Davison Chemical Division de W. R. Grace & Company, metafosfato de sodio, metafosfato de potasio, fosfato tricalcio, fosfato dicalcio dihidratado, silicato de aluminio, alúmina calcinada, bentonita u otros materiales silicios o combinaciones de los mismos.

Los materiales abrasivos pueden ser usados individualmente como el único abrasivo para preparar la composición dental de la presente invención o en combinación con otros abrasivos dentífricos conocidos. La cantidad total del abrasivo presente en las composiciones dentífricas de la presente invención está a un nivel de desde alrededor de 5% a alrededor de 60% por peso, preferiblemente de desde alrededor de 10% a alrededor de 55% por peso cuando la composición dentífrica es una pasta dental.

36 Enzimas

Las enzimas útiles en la práctica de la presente invención incluyen sustancias de proteína dentro de la clase de proteasas, las cuales rompen o hidrolizan las proteínas (proteasas). Estas enzimas proteolíticas son obtenidas de fuentes naturales o por la acción de microorganismos que tienen una fuente de nitrógeno y una fuente de carbón. Los ejemplos de las enzimas proteolíticas útiles en la práctica de la presente invención incluyen papaína, bromelaina, quimotripsina, ficín y alcalasa.

La papaína obtenida del látex lechoso del árbol de papaya es la enzima proteolítica preferida para usarse en la práctica de la presente invención y se incorpora en la composición para el cuidado oral de la presente invención en una cantidad de alrededor de 0.1 a alrededor de 10% por peso y preferiblemente de alrededor de 0.5 a alrededor de 5% por peso, tal papaína teniendo una actividad de 150 a 300 MCU por miligramo como se determinó por la prueba de ensayo de coagulo de leche de Biddle Sawyer Group (vea el diario de Biología Química, volumen 121, páginas 737-745).

Una enzima adicional es formulada en combinación con la papaína de enzima proteasa que es glucoamilasa. La glucoamilasa es una glucoamilasa sacarificante de origen de *Aspergillus niger* cultivada mediante fermentación. La enzima

378

puede hidrolizar ambos los puntos de rama alfa-D-1, 6 glucosídico y las uniones de alfa- 1,4 glucosídicos de oligosacaridos glucosil. El producto de esta invención comprende alrededor de 0,001 a 2% de la carbohidrasa y preferiblemente
5 alrededor de 0,01 a 0,555 por peso. Las carbohidrasas adicionales útiles de acuerdo con esta invención s n glucoamilasa, alfa y beta-amilasa, dextranasa y mutanasa.

Otras enzimas las cuales pueden ser usadas en la
10 práctica de la presente invención incluyen otras carbohidrasas tal como alfa-amilasa, beta-amilasa, dextranasa y mutanasa y lipasas tal como planta lipasa, lipasa gástrica, lipasa pancreática, pectinasa, Tanasa lisozima y proteasas serina.

15 La enzima lipasa es derivada de una cepa seleccionada de *Aspergillus niger*, que exhibe un desdoblamiento al azar de las posiciones 1,3 de grasas y aceites. La enzima tiene una actividad lipolítica máxima a un pH de 5,0 a 7,0 cuando se ensaya con aceite de oliva. La lipasa puede ser
20 incluida en la composición dentífrica a una concentración de alrededor de 0,010 a alrededor de 5,0% por peso y preferiblemente de alrededor de 0,02 a alrededor de 0,10% por peso.

25 La presencia de la enzima tannasa puede además ser benéfica para facilitar el rompimiento de la cepa extrínseca. Las enzimas tannasa se han purificada de *Aspergillus niger* y de

38/2

Aspergillus allicanceus y son útiles en la hidrólisis de taninos, conocidos como que decoloran la superficie dental.

Otras enzimas adecuadas las cuales pueden comprender la presente invención incluyen, lisozima derivada de clara de huevo, la cual contiene una cadena de polipéptido única enlazada en forma cruzada por cuatro uniones de disulfuro que tienen un peso molecular de 14.600 daltons. La enzima puede exhibir propiedades antibacteriales mediante el facilitar la hidrólisis de paredes de celda bacterial que desdoblan la unión glicosídica entre el carbón número uno de N-ácido acetilmurámico y el carbón número 4 de N-acetil-D-glucosamina, los cuales en vivo, son polimerizados para formar el polisacarido de pared de celda. Adicionalmente, la pectinasa, una enzima que está presente en la mayoría de las plantas, facilita la hidrólisis de la pectina polisacarida en azúcar y ácido galacturónico.

Vehículo del Dentífrico

El vehículo de dentífrico oralmente aceptable usado para preparar la composición dentífrica comprende una fase de agua, que contiene un humectante ahí. El humectante es preferiblemente glicerina, sorbitol, xilitol, y/o propilenglicol de peso molecular en el rango de 200 a 1.000. Otros humectantes, tal como el polietilenglicol y mezclas de los mismos también pueden ser empleados. La concentración humectante típicamente

hace un total de alrededor de 5 a alrededor de 70% por peso de la composición oral.

La referencia aquí a sorbitol se refiere a un material típicamente disponible comercialmente como una solución acuosa de 70%. El agua está presente típicamente en una cantidad de por lo menos de alrededor de 10% por peso, y generalmente de alrededor de 15 a 30% por peso de la composición oral. El agua empleada en la preparación de pastas dentales comercialmente adecuadas debe preferiblemente ser deionizada y estar libre de impurezas orgánicas. Estas cantidades de agua incluyen el agua libre la cual es agregada más aquella la cual es introducida con otros materiales tal como con sorbitol.

Las composiciones dentífricas de la presente invención pueden contener una variedad de ingredientes dentífricos opcionales. Como se describe abajo, tales ingredientes opcionales pueden incluir, pero no se limitan a agentes engrosadores, surfactantes, una fuente de iones de fluoruro, un policarboxilato aniónico sintético, una agente saborizante, agentes en contra del sarro y colorantes.

Agentes Espesadores

Los espesadores usados en las composiciones de la presente invención incluyen gomas naturales y sintéticas y coloides. Los espesadores adecuados incluyen los polímeros que

40 Z

ocurren naturalmente tal como carrageninas, goma xantano, poliglicoles de pesos moleculares variables vendidos bajo el nombre de comercio Polyox, y polivinil pirrolidona. Los espesadores inorgánicos compatibles incluyen los compuestos de sílice amorfa los cuales funcionan como agentes espesadores e incluyen compuestos de sílices coloidales disponibles bajo la designación de comercio Cab-o-sil fabricados por Cabot Corporation y distribuidos por Lenape Chemical, de Bound Brook, New Jersey; Zeodent 165 de J.M. Huber Chemicals Division, de Havre de Grace, Maryland 21078; y Sylodent 15, disponibles de Davison Chemical Divisions de W.R. Grace Corporation, de Baltimore, MD 21203. Otros espesadores inorgánicos incluyen las arcillas naturales y sintéticas tal como las arcillas hectorita, silicato de magnesio de litio (laponita) y silicato de aluminio de magnesio (Veegum).

El agente espesador está presente en la composición dentífrica en cantidades de alrededor de 0,5 a alrededor de 10% por peso, preferiblemente de alrededor de 0,5 a alrededor de 4.0% por peso.

Surfactantes

Los surfactantes son usados en las composiciones de la presente invención para lograr una acción profiláctica incrementada y hacer a las composiciones dentífricas más cosméticamente aceptables. El surfactante es preferiblemente un

material detergente que imparte a la composición propiedades
detergentes y espumantes.

Los surfactantes aniónicos tales como los sulfatos
5 de alquilo superior tal como el sulfato laurel sódico no son
compatibles con las enzimas. Los surfactantes aniónicos
desnaturalizan la enzima y provocan una pérdida de actividad.
Como resultado, es importante para la práctica de la presente
invención el usar un surfactante a una combinación de
10 surfactantes que sean compatibles con las enzimas presentes en
la fórmula de pasta dental y proporcionar las características de
espumado requeridas. Los ejemplos de los surfactantes
compatibles de enzima incluyen los surfactantes de
polioxietileno no aniónicos tal como el Pluronic F127, el
15 polioxámero 407, el Estearéth 30, el Polisorbato 20, y los
surfactantes anfotéricos tales como la cocamidopropil betaina y
la cocamidopropil betaina laurel glicosido. Los surfactantes
preferidos incluyen una combinación de pluronic F127, Polyoxamer
497, Polisorbato 20 y cocamidopropil botaina a una concentración
20 de surfactante total en la composición dentífrica de entre
alrededor de 2 a alrededor de 10% por peso y preferiblemente de
entre alrededor de 3,5 a 6,5% por peso a proporciones por peso
de 2,5 de Polyoxamer 407, 2,5 de PEG-40 aceite de resina, 3,3 de
Polisorbato-20 y 1,0 de cocamidopropil botaina.

Fluoruro y otros Agentes Activos

La composición dentífrica de la presente invención también puede contener una fuente de iones de fluoruro o de un
5 componente que proporciona fluoro como agente anticaries en cantidad suficiente para suministrar alrededor de 25 partes por millón a 5.000 partes por millón de iones de fluoruro e incluye sales de fluoro inorgánico tal como las sales de metal alcalino solubles. Por ejemplo, las fuentes de fluoruro preferidas las
10 cuales son compatibles con las enzimas presentes en la composición son el fluoruro de sodio, el fluoruro de potasio, el fluoro silicato de sodio, el fluoro silicato de amonio, así como los fluoruros de estaño, los fluoruro estanosos y el cloruro estanoso. Es preferido el fluoruro sódico.

15

Además de los compuestos de fluoruro, también pueden incluirse agentes en contra de sarro tal como las sales de pirofosfato que incluyen sales de pirofosfato de metal dialquilo o tetraalquilo tal como $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{K}_2\text{P}_2\text{O}_7$,
20 $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ y $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$, tripolifosfato sódico, polifosfatos de cadena larga tal como hexametafosfato sódico y fosfatos cíclicos tal como trimetafosfato de sodio. Estos agentes en contra del sarro están incluidos en la composición dentífrica a una concentración de alrededor de 1 a alrededor de 5% por peso.

25

43 ~~2~~Agentes Estabilizantes de Enzima

La composición dentífrica de la presente invención también puede contener ingredientes que estabilizan las enzimas en un ambiente de dentífrico. Estos estabilizadores protegen a la enzima de la inactivación por las impurezas de metal quelatantes presentes en la composición dentífrica. Los agentes quelatantes incluyen ácido etilen diamina tetraacético (EDTA) y gluconato sódico a concentraciones de entre 0,01 y 1%, preferiblemente de entre 0,1 y 0,5%. Otros estabilizadores también pueden evitar la oxidación de los aminoácidos, tal como la cisterna, que son críticos para actividad de la enzima. Los ejemplos de los agentes que estabilizan la enzima en contra de la oxidación incluyen el bisulfito de sodio, los galatos de metal, el estanato de sodio y el ácido ascórbico a concentraciones de entre alrededor de 0,1 y alrededor de 1,5%, preferiblemente de entre alrededor de 0,3 y alrededor de 0,75%..

Policarboxilato Aniónico

20

Los policarboxilatos aniónicos sintéticos también pueden ser usados en las composiciones dentífricas de la presente invención como un agente mejorador de eficacia para cualquier agente antibacterial, en contra del sarro u otro agente activo dentro de la composición dentífrica. Tales policarboxilatos aniónicos son generalmente empleados en la forma de sus ácidos libres o de sales de amonio o de metal

44 1/2

alcalino (por ejemplo potasio y preferiblemente sodio) solubles en agua completamente neutralizadas preferiblemente parcial o más preferiblemente completamente neutralizadas. Los copolímeros preferidos son 1:4 a 4:1 de ácido o anhídrido maléico con otro monómero etilénicamente insaturado polimerizable, preferiblemente anhídrido maléico/metilviniléter que tiene un peso molecular (M. W.) de alrededor de 30.000 a alrededor de 1.800.000 más preferiblemente de alrededor de 30.000 a alrededor de 700.000. Los ejemplos de éstos polímeros son disponibles de GAF Corporation bajo el nombre de comercio Gantrez, por ejemplo AN 139 (M. W. 500.000), AN 119 (M. W. 250.000); S-97 clase farmacéutica (M. W. 700.000), AN 169 (M. W. 1.200.000-1.800.000), y AN 179 (M. W. arriba de 1.800.000); en donde el copolímero preferido es S-97 clase farmacéutica (M. W. 700.000).

15

Cuando está presente el policarboxilato aniónico es empleado en cantidades efectivas para lograr la mejora deseada de la eficacia de cualquier agente antibacterial, en contra del sarro u otro agente activo dentro de la composición dentífrica. Generalmente, los policarboxilatos aniónicos están presentes dentro de la composición dentífrica de desde alrededor de 0,05% a alrededor de 4% por peso, preferiblemente de desde alrededor de 0,5% a alrededor de 2,5% por peso.

25

45

Sabor

La composición dentífrica de la presente invención también puede contener un agente saborizante. Los agentes
5 saborizantes los cuales son usados en la práctica de la presente invención incluyen los aceites esenciales así como varios aldehídos saborizantes, ésteres, alcoholes y materiales similares. Los ejemplos de los aceites esenciales incluyen aceites de menta verde, pirola, sasafrás, clavo, salvia,
10 eucalipto, mejorana, canela, limón, lima, toronja, y naranja. También son útiles tales químicos como el mentol, carbona y anetol. De éstos, los más comúnmente empleados son los aceites de hierbabuena y de menta verde.

15 El agente saborizante es incorporado en la composición dentífrica a una concentración de alrededor de 0,1 a alrededor de 5% por peso y preferiblemente de alrededor de 0,5 a alrededor de 1,5% por peso.

20 Otros Ingredientes

Varios otros materiales pueden ser incorporados en las composiciones dentífricas de la invención, incluyendo desensibilizantes, tal como nitrato de potasio; agentes
25 blanqueadores; preservativos; silicones; y compuestos de clorofila. Estos aditivos cuando están presentes, son incorporados en la composición dentífrica en cantidades las

cuales no afectan en forma esencialmente adversa las propiedades y características deseadas.

Un producto dentífrico veteado es obtenido de acuerdo con la práctica de la presente invención en donde los colorantes de colores contrastantes son incorporados en cada uno de los componentes dentífricos usados en la práctica de la presente invención, los colorantes siendo farmacológicamente y fisiológicamente no tóxicos cuando se usan en las cantidades sugeridas. Los colorantes usados en la práctica de la presente invención incluyen pigmentos y tintes.

Para preparar los componentes dentífricos separados de la presente invención, por ejemplo, como en la preparación del componente dentífrico que contiene el compuesto antibacterial no iónico, el humectante y el aglutinante de polímero son dispersados en una mezcladora convencional hasta que la mezcla se hace una solución bien dispersada la cual es lisa en apariencia, después de lo cual el agua es agregada. Esta mezcla es calentada a 100-130°F y se mezclada por 10 a 30 minutos produciendo una fase de gel homogénea. El endulzante y el color son agregados y se mezclan por 20 minutos. La mezcla es transferida a una mezcladora con vacío y un abrasivo es agregado y mezclado por 10 a 30 minutos a una velocidad superior bajo un vacío en el rango de 5 a 100 milímetros de presión de mercurio, preferiblemente de 5 a 50 mm de Hg, proporcionando una mezcla homogénea. Como la fase final el compuesto antibacterial y el

478

sabor son agregado seguido por un mezclado de 20 minutos adicionales bajo vacío.

Para la preparación del componente dentífrico que
5 contiene enzimas, el aglutinante polimérico es dispersado en el
humectante para formar una solución dispersada y lisa. Para esta
dispersión se agrega agua, que contiene arcilla sintética
disuelta, sales y el endulzador. La fase continua resultante es
mezclada bajo alta velocidad por un periodo de no menos de 20
10 minutos. A la fase continua homogénea resultante, son lentamente
agregados el abrasivo de sílice, junto con la sílice espesadora
y se mezclan bajo vacío en el rango de 5 a 100 milímetros de
mercurio por un periodo de 20 minutos. En esta fase, el color,
los surfactantes y los ingredientes de enzima son agregados y
15 mezclados bajo una alta velocidad por 10 a 20 minutos bajo vacío
de 5 a 50 milímetros 10 Hg. Los aceites de sabor son entonces
agregados a la mezcla lo cual es seguido por el mezclado por
otros 10 a 20 minutos bajo vacío de 5 a 50 milímetros de 10 Hg.

20 Los componentes resultantes son composiciones
dentífricas de una textura como aquella de las pastas dentales
normales que tienen un pH en el rango de 5 a 8, preferiblemente
de 6,5 a 7,5, por ejemplo de 7 y de un sabor satisfactorio.

48 **Empaque del Dentífrico de componente dual**

La composición de componente dual de la presente invención es empacada en un recipiente surtidor adecuado tal como un tubo o bomba en el cual los componentes son mantenidos físicamente separados y desde el cual los componentes separados pueden ser dispersados sincrónicamente. Tales recipientes son conocidos en el arte. Los ejemplos de los dispositivos de bomba adecuados están descritos en las patentes de los Estados Unidos de América números 4.528.180 y 5.332.124. Los ejemplos del tubo surtidor adecuado están descritos en las patentes de los Estados Unidos de América números 4.487.757 y 4.687.663 en donde el tubo está formado de un tejido de plástico plegable y se proporciona con una división dentro del tubo que define compartimientos separados en los cuales los componentes físicamente separados son almacenados y desde los cuales éstos son surtidos a través de una salida surtidora adecuada.

El siguiente ejemplo específico ilustra la presente invención. Los componentes de dentífrico individuales descritos abajo fueron preparados siguiendo el procedimiento descrito anteriormente. Las cantidades de los varios ingredientes son por peso a menos que se indique de otra manera. Los componentes resultantes fueron empacados en tubos u otros recipientes proporcionados con medios para la separación física de los componentes de dentífrico individuales.

49/2

Ejempl 1

Fue preparada una composición dentífrica de componente dual que tiene los siguientes ingredientes:

5

Componente A		Componente B	
Ingredientes	Por ciento por peso	Ingredientes	Por ciento por peso
Agua deionizada	10,079	Agua deionizada	16,0
Fluoruro de sodio	0,486	MFP de sodio	0,76
Sacarina de sodio	0,25	Sacarina de sodio	0,40
Iota-carragenina	0,735	Sorbitol (70%)	19,25
Dióxido de titanio	0,50	Glicerina	20,30
Sorbitol (70%)	8,00	Tripolifosfato sódico	3,00
Glicerinal	17,00	Xanthano	0,50
Gantrez	27,20	Laponite D	0,70
Solución 50% de NaOH	2,00	Zeodent-115	5,00
Zeodent-165	2,00	Zeodent-165	2,00
Zeodent-115	18,65	Sylodent XWA650	20,00
Sabor	1,00	Sabor	1,10
Bicarbonato de sodio	10,00	Pirofosfato Tetrasódico	2,00
Triclosan	0,60	Dióxido de titanio	0,4
Sulfato laurel de sodio	1,50	Tegobetaina	2,00
		Polisorbato 20	2,00
		Polietilenglicol 600	3,00
		Papaína	1,00
		Glucoamilasa	0,20
		Lipasa	0,06
		Bisulfito de sodio	0,0
		Fosfato monobásico de sodio	0,03
		Anhy.Na fosfato dibásico	0,20
Total	100.00		100

90/7

Con el uso, los componentes A y B son combinados, por ejemplo sobre el cepillo de dientes, para dar una composición combinada, designada como composición "X". La composición "X" fue evaluada por su capacidad para controlar las bacterias sobre la parte posterior de la lengua y son responsables por la formación del mal olor oral así como el control del aliento VSC usando el Halimeter™

La evaluación de la cantidad de bacterias responsables por el mal olor oral fue determinada en vivo en un estudio de microflora de lengua. Las composiciones fueron probadas respecto de su habilidad para reducir la microflora sobre la parte posterior de la lengua, especialmente aquellas especies responsables por la generación de H_2S . El estudio requirió que los panelistas frotaran con algodón un lado de la parte posterior de la lengua para la recolección bacteriana en la línea de base y en el lado posterior alterno de la lengua por cuatro horas de postratamiento. Esto se hizo antes (línea de base) y después de que cuatro panelistas se cepillaron con los productos de tratamiento por 1 minuto seguido por el sacudido con la solución dentífrica por 15 segundos. Las muestras recolectadas fueron colocadas en placas sobre un medio agar de acetato de plomo para la selección de bacterias que forman H_2S así como medio de agar de sangre para determinar el nivel total de bacterias presentes sobre la lengua y además incubados bajo condiciones anaeróbicas a 37°C. Después de 72 horas, las unidades formadoras de colonia que bacterias que

5182

forman H₂S, y las unidades formadoras de colonia bacterial total fueron enumeradas. Los resultados de la unidad formadora de colonia media fueron usados para calcular el por ciento de reducci3n desde la l3nea de base.

5

Los resultados del estudio de microflora de lengua en vivo est3n registrados en la tabla 1 dada abajo. Para prop3sitos de comparaci3n un producto de pasta dental comercial cl3nicamente probado, conteniendo 0.3% de Triclosan designada composici3n "C" la cual no contuvo enzimas tambi3n se evalu3 en el estudio. Un dent3frico de placebo el cual no contuvo enzimas o Triclosan tambi3n se prepar3 conteniendo un abrasivo de s3lice y el surfactante SLS. Los resultados del comparativo y del dent3frico placebo tambi3n est3n registrados en la tabla I dada abajo.

Tabla I			
Reducci3n de bacteria total de la superficie de la lengua			
Composici3n	CFU* medio de l3nea de base	5 horas de cepillado posterior CFU medio	% de reducci3n de l3nea de base de CFU medio
Placebo	6,2 10 ⁵	5,4 10 ⁵	14
C	3,7 10 ⁵	1,4 10 ⁵	63
X	1,2 10 ⁵	1,2 10 ⁵	89

CFU= Unidades formadoras de colonia

20

Los resultados registrados en la tabla I indican que la composici3n dent3frica de la presente invenci3n, composici3n X inesperadamente proporcion3 una cantidad de

52/27

bacterias de lengua esencialmente reducida en comparación al dentífrico comparativo y placebo, Composición C, un producto comercial que contiene Triclosan clínicamente probado.

5 Ejemplo II

El procedimiento de estudio de microflora de lengua del ejemplo 1 también se hizo para evaluar la capacidad de la Composición X para reducir específicamente las bacterias formadoras de olor (H₂S) sobre la parte posterior de la lengua.

Los resultados de este segundo estudio están registrados en la tabla 2 dada abajo

Tabla II			
Reducción bacteriana que forma H ₂ S de la superficie de la lengua			
Composición	CFU medio de línea de base	5 horas de tratamiento posterior CFU medio	% de reducción de línea de base
Placebo	9,8 10 ⁴	5,1 10 ⁴	48
C	2,4 10 ⁵	8,8 10 ⁴	63
X	1,4 10 ⁵	2,4 10 ⁴	83

Los resultados registrados en la Tabla II con respecto a la bacteria de formación H₂S son consistentes con los hallazgos para la carga de bacteria total registrada en la Tabla I

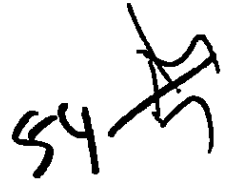
53 2/5

Ejempl III

La composición dentífrica de componente dual de la presente invención también se encontró que controla la formación de compuesto de sulfuro volátil (VSC) en el estudio VSC de aliento clínico que involucra los mismos sujetos humanos descritos en el ejemplo I y en el ejemplo II. El olor del aliente fue medido usando un Halimeter™ en la línea de base y a 4 horas después del cepillado de los dientes por un minuto y la agitación de la solución por 30 segundos. Los resultados registrados en la Tabla III son consistentes con los datos representados en la Tabla II indicando una reducción mayor en el aliento en el VSC responsable por el mal olor oral en comparación a las composiciones comparativas en las cuales las enzimas no fueron usadas en combinación con el Triclosan.

Tabla III			
Estudio clínico involucrando la reducción de mal olor oral			
Composición	Línea de base VSC en ppb*	5 horas después del cepillado (VSC) en ppb	% de reducción de mal olor
Placebo	270	270	0
C	180	130	31
X	380	100	66

*ppb = partes por billón.

REIVINDICACIONES54 

1. Una composición oral antiplaca de componente dual efectiva para reducir la placa y el mal olor que comprende
5 un primer componente que contiene un agente antibacterial no iónico y el segundo componente que tiene una enzima proteolítica, los componentes primero y segundo estando combinados simultáneamente para la aplicación a los dientes, los componentes primero y segundo estando segregados
10 físicamente antes del uso, los componentes cuando se mezclan con la aplicación a los dientes proporcionan un efecto antiplaca con un beneficio en contra del mal olor superior.

2. La composición tal y como se reivindica en la
15 cláusula 1, caracterizada porque el dentífrico contiene un abrasivo de sílice que tiene un valor de absorción de aceite de menos de 100cc/100g de sílice.

3. La composición tal y como se reivindica en la
20 cláusula 1, caracterizada porque el abrasivo de sílice de absorción de aceite bajo está presente en la composición a una concentración de alrededor de 5 a alrededor de 40% por peso de la composición.

25 4. La composición tal y como se reivindica en la cláusula 1, caracterizada porque la enzima proteolítica es papaína.

5. La composición tal y como se reivindica en la cláusula 1, caracterizada porque la enzima proteolítica está presente en el dentífrico en una combinación con una lipasa.

5

6. La composición tal y como se reivindica en la cláusula 1, caracterizada porque la enzima proteolítica está presente en la composición dentífrica en combinación con una lipasa y glicoamilasa.

10

7. La composición tal y como se reivindica en la cláusula 1, caracterizada porque cada enzima de la cláusula 6 está presente en la composición a una concentración de alrededor de 0,02 a alrededor de 5,0% por peso de la composición.

15

8. La composición tal y como se reivindica en la cláusula 1, caracterizada porque el agente antibacterial no iónico es Triclosan.

20

9. Un método para retardar la acumulación de placa bacterial sobre los dientes y el mal olor oral en la cavidad oral que comprende el preparar un dentífrico de componente dual en el cual un primer componente contiene un agente antibacterial no iónico y un segundo componente contiene una enzima, segregar físicamente los componentes antes del uso, combinar simultáneamente los componentes para la aplicación a

25

50 ~~11~~ C

los dientes, los componentes cuando se mezclan con la aplicación a los dientes proporcionan un efecto antiplaca con un beneficio en contra del mal olor superior.

5 10. El método tal y como se reivindica en la cláusula 9, caracterizado porque el dentífrico contiene un abrasivo de sílice que tiene un valor de absorción de aceite de menos de 100cc/100g de sílice.

10 11. El método tal y como se reivindica en la cláusula 9, caracterizado porque el abrasivo de sílice de absorción de aceite bajo está presente en la composición a una concentración de alrededor de 5 a alrededor de 40% por peso de la composición.

15 12. El método tal y como se reivindica en la cláusula 9, caracterizado porque la enzima proteolítica es papaína.

20 13. El método tal y como se reivindica en la cláusula 9, caracterizado porque la enzima proteolítica está presente en el dentífrico en combinación con una lipasa.

25 14. El método tal y como se reivindica en la cláusula 9, caracterizado porque la enzima proteolítica está presente en la composición dentífrica en combinación con lipasa y glicoamilasa.

57 

15. El método tal y como se reivindica en la cláusula 14, caracterizado porque cada una de las enzimas está presente en la composición a una concentración de alrededor de 0,2 a alrededor de 5,0% por peso de la composición.

10

15

20

25

SB R E S U M E N

Una composición oral antiplaca de componente dual que tiene propiedades en contra del mal olor en la cual un

5. primer componente contiene un agente bacterial y el segundo componente contiene una enzima proteolítica, los componentes primero y segundo son simultáneamente combinados para la aplicación a los dientes, los componentes primero y segundo son segregados físicamente antes del uso, los componentes cuando se

10 mezclan con la aplicación a los dientes proporcionan un efecto esencialmente antiplaca con propiedades superiores en contra del mal olor.

59 

C-14-1684

VIA FAX

November 9, 2004

To: Santamarina & Seta - Mexico

From: Carol Stanley - Legal Assistant
Colgate-Palmolive Company

Re: International Application No. PCT/US03/14485
Entitled: ANTIBACTERIAL DENTIFRICE EXHIBITING ANTIPLAQUE AND
BREATH FRESHENING PROPERTIES
Applicant: COLGATE-PALMOLIVE COMPANY
Priority Date: 10 May 2002
International Filing Date: 08 May 2003

After you have completed the Spanish translation of the above application, would you please send a copy to our agent in Colombia as follows:

Brigard & Castro
Patent Dept.
ATTN: Dra. Constanza Parra
Apartado Aereo 3692
Bogota, Colombia, S.A.

Telephone: 571-380 2200

Fax: 571-380 2700 or 571-282 7976

e-mail: hricas@brigardycastro.com.co

Thanks for your help.

** TOTAL PAGE.3: **

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1981)

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

This public document

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

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

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

Certified

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

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

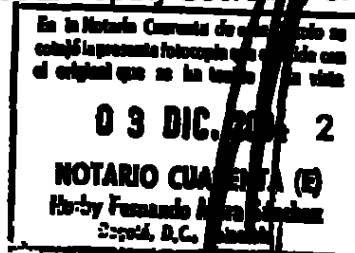
8. No. NYC-9786540B

9. Seal/Stamp 10. Signature

Aqil M. Qureshi

Aqil M. Qureshi

Special Deputy Secretary of State



Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

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

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

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

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

Otorgado y firmado en

hoy de

Firma

Nombre

VICE PRESIDENT &
ASSOCIATE GENERAL COUNSEL
TRADEMARK

I (We)

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

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

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

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

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

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

Granted and signed in New York, N.Y.

this OCT 29 2001 day of 200

Signature

Name

SCOTT E THOMPSON

62 ~~7~~
6

CLERK

NEW YORK
COUNTY

City of New York
County of New York

Form 1

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

Rosie S. Dizon

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

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

OCT 30 2001

FEE PAID \$3.00

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



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

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

de

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

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

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su
representante.

On this OCT 29 day of
personally appeared before me

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

VICE PRESIDENT &
ASSOCIATE GENERAL COUNSEL
TRADEMARK
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

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

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

State of Delaware
under date of May 13, 1997

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

Notario Público (sello)

Rosie S. Dizon
Notary Public (Seal)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

COUNTY

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

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

On this OCT 29 day of
personally appeared before me

SCOTT E THOMPSON

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

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

En la Notaría Certificada de este Estado se
certificó y presente fotocopia es una copia
del original que se ha transmitido a la
Notaría Pública (Seal)
03 DIC. 2001
NOTARIO PUBLICO (S)
Rosie S. Dizon
Notary Public (Seal)

Notario Público (sello)

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

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

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

64 / 6

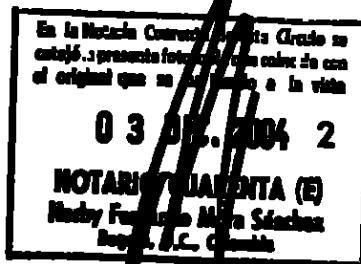
APOSTILLE

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

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

CERTIFICADO

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



65
66

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

Certificado Notarial

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

252373

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

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

Rosie S. Dizon

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

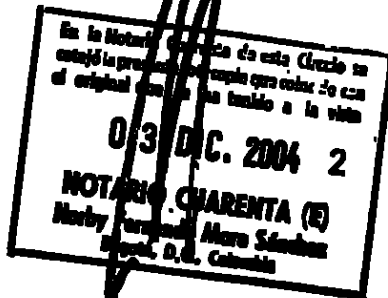
COMO TESTIGO DE LO MISMO, he fijado al presente mi firma t mi sello oficial este

30 de Octubre de 2001

TARIFA PAGADA \$3.00

(Firma)

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





GAVIRI A

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serial

5562241

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

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

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

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

Primer testigo	
Apellidos y nombres completos	

Documentos de identificación (Clase y número)	Firma
-----	-----

Segundo testigo	
Apellidos y nombres completos	

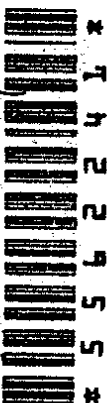
Documentos de identificación (Clase y número)	Firma
-----	-----

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

PADRES: ALFON SO CASTRO	
MERCEDES DUQUE.	
ESPACIO PARA NOTAS	

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

66



NOTARIA 32

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

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

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

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: 5562241
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 11 NOV. 2004

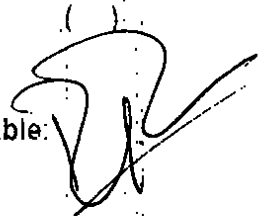
NELSON FLOREZ O
SECRETARIO DELEGADO

68 67

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 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:

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
Apoderado(a)
COLGATE – PALMOLIVE COMPANY

Oficio N° **11492**

ASUNTO:

Radicación N°	04-122180
Solicitud internacional	PCT/US03/14485
Fecha inicio fase nacional	10/12/2004
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:

- El solicitante deberá anexar la traducción del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante establecido, de acuerdo con la regla 4.17 51 bis PCT. (Art. 26-k) Decisión 486).
- Si fuere el caso, el solicitante deberá anexar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional correspondiente a ésta solicitud. (Art. 36.2.b) del tratado PCT).

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
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

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

17 DIC. 2004