

QF

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCA
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

04-122181

54. TITULO DENTIFRICO ANTIBACTERIAL QUE EXHIBE PROPIEDADES EN CONTRA DE LA
PLACA Y PARA REFRESCAR EL ALIENTO MEJORADAS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

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.

PETITORIO

AS: 95.761



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04122181 00000000 Folios: 64
Fecha (AMD): 2004-12-03 17:02:04
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 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, Teresa R. Carale M., Michael Prencipe, 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; 23 Moran Avenue, Princeton, NJ 08542, US; 39 Spruce Street, Princeton Junction, NJ 08550, 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/US03/14569 Fecha 08-05-2003
Publicación Internacional No. WO 03/094879 A1 Fecha 20-11-2003

6 Título (54): DENTÍFRICO ANTIBACTERIAL QUE EXHIBE PROPIEDADES EN CONTRA DE LA PLACA Y PARA REFRESCAR EL ALIENTO MEJORADAS

7 Clasificación Internacional (51) A61K 7/28

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US	(32) Fecha 10-05-2002	(31) Número de Solicitud 10/143,388

9 Comprobante de pago No. 04-86,799 Fecha 03-12-2004

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

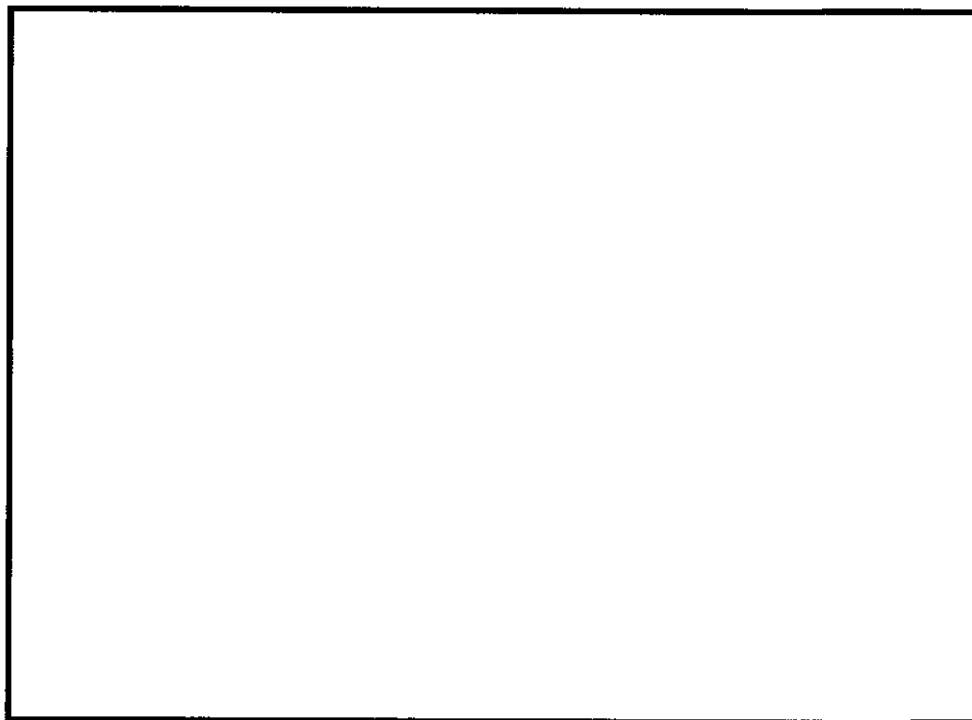
2

10

ANEXOS

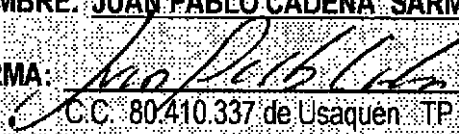
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$422.000
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su 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: 

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.

3-11

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04122181 00000000 Folios: 64
Fecha (AMD): 2004-12-03 17:02:04
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800175089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 95,799
FECHA : NOVIEMBRE 5 DE 2004

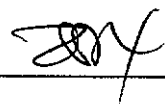
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21591362	05/11/2004	13,700,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	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. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

4

PATENTE ☒ PCT/US03/14569 MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

DOMICILIO NEW YORK, NEW YORK, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TITULO DENTIFRICO ANTIBACTERIAL QUE EXHIBE PROPIEDADES EN CONTRA DE LA PLACA Y PARA
REFRESCAR EL...

CLASIFICACION

EXPEDIENTE No. FECHA DE SOLICITUD ROLLO MICROFILM

CERTIFICADO No. FECHA DE CONCESION VIGENCIA DESDE HASTA

PRORROGA CAMBIO DE NOMBRE

TRASPASO A LORI H. SZELES, XIAOYAN LIU, MALCOLM WILLIAMS, TERESA R. CARALE M., MICHAEL

INVENTOR (ES) PRENCIPE, JAMES G. MASTERS

OTROS

OFICINA DE COMUNICACIONES

6

(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 03/094879 A1(51) International Patent Classification⁷: A61K 7/28, 7/22, 7/16

(21) International Application Number: PCT/US03/14569

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10/143,388 10 May 2002 (10.05.2002) US(71) Applicant: COLGATE-PALMOLIVE COMPANY
[US/US]; 300 Park Avenue, New York, NY 10022 (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, SI, 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, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors: 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). CARALE, M., Teresa, R.; 23 Moan Avenue, Princeton, NJ 08542 (US). PRENCIPE, Michael; 39 Spruce Street, Princeton Junction, NJ 08550 (US). MASTERS, 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).

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 ENHANCED ANTIPLAQUE AND BREATH FRESHENING PROPERTIES

(57) Abstract: An abrasive dentifrice composition which effects enhanced antiplaque and breath freshening properties which comprises an orally acceptable vehicle containing a combination of a safe and effective amount of an antibacterial agent and at least two enzyme ingredients.

WO 03/094879 A1

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

BACKGROUND OF THE INVENTION

1. Field of the Invention

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

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.

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

2
↑

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.

5 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.

10 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, cationic antibacterial compounds such as cetyl pyridinium chloride are well known to the art for their antibacterial activity and have been used in oral compositions to counter plaque
15 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 having enhanced effect in the retardation of bacterial plaque accumulation on teeth, as well as
20 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

25 The present invention encompasses a dental composition containing in an orally acceptable vehicle a combination of an antibacterial compound, and a proteolytic enzyme whereby superior reduction of plaque accumulation is accompanied by enhanced malodor reduction.

DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

30 In the practice of the present invention the dental composition containing the antibacterial agent and enzyme ingredients is formulated as a paste using a vehicle containing a safe and effective amount of the antibacterial and enzyme compounds.

A
X

Cationic antibacterial agents useful in the practice of the present invention are well known in the art and include both nonionic and cationic agents. See, for instance the section on "Quaternary Ammonium and Related Compounds" in the article on "Antiseptics and Disinfectants" in Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 2nd edition (vol. 2, pp. 632-635), incorporated herein by reference. Cationic antibacterial compounds which possess antibacterial activity (i.e., are germicides) are used against bacteria and have been used in oral compositions to counter plaque formation caused by bacteria in the oral cavity.

10 Among the most common of these cationic antibacterial antiplaque quaternary ammonium compounds is benzethonium chloride, or diisobutylphenoxyethoxyethyl dimethyl benzyl ammonium chloride, and cetyl pyridinium chloride. In a dentifrice preparation this material is highly effective in promoting oral hygiene by reducing the formation of dental plaque and calculus, which is generally accompanied by a reduction in periodontal diseases.

15

Other cationic antibacterial quaternary ammonium compounds useful in the practice of the present invention include those in which one or two of the substituents on the quaternary nitrogen has a carbon chain length (typically alkyl group) of some 8 to 20, typically 10 to 18, carbon atoms while the remaining substituents have a lower number of carbon atoms (typically alkyl or benzyl group), such as 1 to 7 carbon atoms, typically methyl or ethyl groups. Dodecyl trimethyl ammonium bromide, benzyl dimethyl stearyl ammonium chloride, cetyl pyridinium chloride (CPC) and quaternized 5-amino-1, 3-bis(2-ethylhexyl)-5-methyl hexa hydro-pyrimidine are typical quaternary ammonium antibacterial agents.

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

Abrasives

30 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.

- 5 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.
- 10 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
- 15 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,
- 20 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
- 25 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.

- 30 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.

10

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 may be formulated in combination with a protease enzyme such as 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.

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 enzyme has a measured activity of 120,000 lipase units per gram. 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.

11
(2)

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.

- 5 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, these two carbohydrates 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

- 15 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; but, other humectants and mixtures thereof may also be employed. The humectant concentration typically totals about 5 to about 70% by weight of the oral composition.
- 20 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 preferably be deionized and free of organic impurities. These amounts of water include the free water which is added plus that which is introduced with other materials such as with sorbitol.

- 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, a source of fluoride ions, a synthetic anionic polycarboxylate, a flavoring agent, antitartar and coloring agents.

Thickening Agents

- Thickeners used in the compositions of the present invention include natural and synthetic gums and colloids. Not all naturally occurring polymer thickeners (such as cellulose or carrageenans) are compatible with dentifrice ingredients (specifically enzymes) of dentifrice

12

compositions when formulated in the presence of proteolytic enzymes. Thickeners compatible with proteolytic enzymes include 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 Lenape 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, 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.

15 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 which imparts to the composition detergent and foaming properties.

20

Anionic surfactants such as higher alkyl sulfates such as sodium lauryl sulfate are not compatible with enzymes. Anionic surfactants facilitate denaturing of the enzyme and loss in 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 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 weight and preferably between about 3.5 to about 6.5% by weight at weight ratios of 2.5 Polyoxamer 407, 3.3 Polysorbate-20 and 1.0 cocamidopropyl betaine.

25

30

Fluoride

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

35

13

metal salts. For example, preferred fluoride sources which are compatible with enzymes present in the composition are sodium fluoride, potassium fluoride, sodium fluorosilicate, ammonium fluorosilicate, as well as tin fluorides, such as stannous fluoride and stannous chloride. Sodium fluoride is preferred.

5

Antitartar Agents

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 $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{K}_2\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ and $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ long chain polyphosphates
10 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

15 The dentifrice composition of the present invention may also contain ingredients which stabilize enzymes in a dentifrice environment. These stabilizers protect the enzyme from inactivation by chelating metal impurities present in the dentifrice composition which have the propensity to denature the active site of the enzyme by protecting the enzyme from oxidation. Chelating agents include, ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) and sodium gluconate at
20 concentrations between 0.01 and 1%, preferably between 0.1 and 0.5%. Agents stabilizing the enzyme against oxidation include sodium bisulfite, metal gallates, sodium stannate and ascorbic acid at concentrations between about 0.03 and about 2.0%, preferably between about 0.1 and about 0.75%.

Anionic Polycarboxylate

25 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 in the form of their free acids or preferably partially or more preferably fully neutralized water
30 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
35 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).

K 14

When present, the anionic polycarboxylate 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 which 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.

Preparation Of The Dentifrice

The preparation of dentifrices is well known in the art. More specifically, to prepare a dentifrice of the present invention, generally the humectants e.g. glycerin, sorbitol, propylene glycol, and polyethylene glycol; are dispersed in the water in a conventional mixer under agitation. Into the dispersion are added the enzyme or enzymes organic thickeners, such as xanthan gum; any anionic polycarboxylate; any salts, such as sodium fluoride anticaries agents; tetrasodium pyrophosphate, sodium tripolyphosphate anticalculus salts and any sweeteners; the resultant mixture is agitated until a homogeneous gel phase is formed. Into the gel phase are added a pigment such as TiO_2 , and any acid or base required to adjust the pH. These ingredients are mixed until a homogenous phase is obtained. The mixture is then transferred to a high speed/vacuum mixer; wherein, the inorganic silica thickener, such as Zeodent 165; and

5 surfactant ingredients are added to the mixture. The low oil absorption silica abrasive is added at this point, along with other abrasives to be used in the composition. The mixture is then mixed at high speed for from 5 to 30 minutes, under vacuum of from about 20 to 50 mm of Hg, preferably about 30 mm Hg. The resultant product is in each case a homogeneous, semi-solid, extrudable paste or gel product.

10 The following example further describes and demonstrates preferred embodiments within the scope of the present invention. The example is given solely for illustration, and are not to be construed as limitation of this invention as many variations thereof are possible without departing from its spirit and scope.

17A 16

Example 1

Toothpaste compositions containing CPC and a mixture of enzymes were prepared having the following ingredients:

5

INGREDIENT*	COMPOSITION NUMBER				
	1	2	C1	C2	C3
Deionized water	16.0	14.0	16.0	14.0	16.0
Pluronic F127	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Sodium MFP	0.76	0.76	0.76	0.76	0.76
Sodium saccharin	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40
Sorbitol (70%)	18.305	7.0	18.805	7.0	18.61
Glycerin	20.00	16.565	20.00	16.87	20.00
Sodium tripolyphosphate	3.00	—	3.00	—	3.00
Xanthan	0.55	0.60	0.55	0.60	0.55
Laponite D (polymer)	0.70	0.7	0.70	0.7	0.70
Zeodent-115	5.00	—	5.00	—	5.00
Zeodent-165	2.00	—	2.00	—	2.00
Sylodent XWA650	20.00	—	20.00	—	20.00
Dicalcium phosphate	—	50.0	—	50.0	—
Flavor	1.10	1.10	1.10	1.10	1.10
Tetrasodium pyrophosphate	2.00	0.5	2.00	0.5	2.00
Titanium dioxide	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Tegobetaine	2.00	0.200	2.00	0.200	2.00
Polysorbate 20	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
PBG 600	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
Papain	0.205	0.205	0.205	—	—
Glucoamylase	0.10	0.10	0.10	—	—
Sodium bisulfite	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
Sodium phosphate monobasic	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
Anhy. Na Phosphate dibasic	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
Polyox	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
Cetylpyridinium chloride	0.50	0.50	—	0.50	0.50
TOTAL	100	100	100	100	100

*Weight %

17

MIC Assay

The compositions listed in Table I were tested using a microbiological assay namely, Minimum Inhibitory Concentration (MIC).

Gram-positive oral bacterium *Actinomyces viscosus* was routinely grown overnight in trypticase soy broth (Difco Labs, Detroit, Mich.) at 37°C. A gram stain of the cultures was prepared to determine the purity of the cultures prior to in vitro testing of the rinse compositions. The bacterial strain grown for 18 hours at 37°C in trypticase soy broth (TSB) was diluted in fresh broth to adjust its optical density between 0.1 and 0.2 absorption units at 610 nm prior to MIC determinations.

The MIC of Compositions 1 and 2 diluted in TSB and was determined using the microtiter format according to standard procedures (Manual of Clinical Microbiology, 1995). The MIC value after 8 weeks exposure was less than one ppm for both Compositions 1 and 2. Neat CPC also had an MIC value of less than one ppm after 8 weeks of exposure.

Example II

For purposes of comparison the procedure of Example I was repeated except that one composition (Composition C1) was prepared similar to Composition 1 except CPC was not included in the composition. A second composition (Composition C2) was prepared similar to Composition 2 except no enzymes were included in the composition. For purposes of further comparison, a third composition (Composition C3), similar to Composition 1 was prepared which did not contain enzymes. A placebo composition which was a conventional silica based dentifrice system containing 0.24% NaF was also evaluated.

All compositions were tested for their ability to reduce tongue microflora, especially those species responsible for the generation of H₂S. Patients swabbed the back of the tongue for bacterial collection at baseline and four hours post treatment. These samples were plated onto lead acetate agar media for the selection of H₂S-forming bacteria and incubated anaerobically. After 72 hours, colony-forming units of H₂S-forming bacteria were enumerated. The mean colony forming unit results were used to calculate percent reduction from baseline.

Table II represents *in-vivo* tongue microflora study with bacterial sampling at baseline and at four hours post-brushing with Compositions 1 and 2 which exhibit a 76-82% reduction in bacteria responsible for oral malodor compared to a 52% and 47% reduction for (Composition C1) either enzymes or CPC alone. In addition, a combination of Compositions 1 and 2 substantially reduced tongue bacteria compared to placebo in both abrasive systems providing improved efficacy without compromising the efficacy of the actives.

TABLE II			
Reduction of malodor tongue bacteria 4 hours post treatment.			
Composition	Baseline Mean CFU*	After 4 hours Mean CFU	% Reduction of Malodor Bacteria
1	1.9×10^5	3.9×10^4	80
2	1.2×10^5	1.4×10^4	88
C1	1.7×10^5	6.8×10^4	60
C2	1.1×10^5	7.1×10^4	35
C3	1.2×10^5	6.4×10^4	46
Placebo	1.0×10^5	9.2×10^4	9

CFU = Colony forming units

Example III

The dentifrice compositions of the present invention were also found to control breath VSC formation in a pilot breath VSC clinical study involving patients. VSC levels were measured using a Halimeter™. (Model #RH17E), a commercially available sulfide monitor using a breath sample drawn from the subject's mouth through a straw directly into the sample port detector. A VSC level above 190 ppb is considered as offensive mouth odor. 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 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 CPC.

19

TABLE III			
<u>Composition</u>	<u>Baseline</u> <u>Avg. (VSC) in ppb*</u>	<u>After 4 hours</u> <u>Avg. (VSC) in ppb</u>	<u>% Reduction of</u> <u>Oral Malodor</u>
1	460	160	65
C1	290	150	47
C2	250	140	42
C3	290	140	49
Placebo	300	210	30

*ppb = parts per billion

20
ZClaims

5

What is claimed is:

1. A dentifrice composition which effects enhanced antiplaque and breath freshening which comprises an orally acceptable vehicle containing a combination of an abrasive having a
10 ✓ cationic antibacterial agent and at least one proteolytic enzyme.✓
2. The composition of claim 1 wherein the abrasive is a silica having an oil absorption value less than 100cc/100g silica.
- 15 3. The composition of claim 2 wherein the 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 abrasive is dicalcium phosphate.
- 20 5. The composition of claim 4 wherein the dicalcium phosphate is present in the composition at a concentration of about 5 to about 60% by weight.
6. The composition of claim 1 wherein the proteolytic enzyme is papain.
- 25 7. The composition of claim 1 wherein the papain is present in the composition at a concentration of about 0.1 to about 5.0% by weight of the composition.
8. The composition of claim 1 wherein the proteolytic enzyme is present in the dentifrice in combination with a glycoamylase.
- 30 9. A method for effecting enhanced antiplaque and breath freshening which comprises preparing a dentifrice comprised of an orally acceptable vehicle containing a combination of an abrasive and at least one proteolytic enzyme and then applying the dentifrice to the teeth in the oral cavity.
- 35 10. The method of claim 9 wherein the abrasive is a silica which has an oil absorption value less than 100cc/100g silica.

21
X

11. The method of claim 9 wherein silica abrasive is present in the dentifrice at a concentration of about 5 to about 40% by weight of the dentifrice.
- 5 12. The method of claim 9 wherein the proteolytic enzyme is papain.
13. The method of claim 8 wherein the proteolytic enzyme is papain.
14. The method of claim 9 wherein the proteolytic enzyme is present in the dentifrice in
10 combination with a carboxyhydrase.
15. The composition of claim 9 wherein the dicalcium phosphate is present in the composition at a concentration of about 5 to about 60% by weight.
- 15 16. The composition of claim 9 wherein the proteolytic enzyme is papain.
17. The composition of claim 9 wherein the papain is present in the composition at a concentration of about 0.1 to about 5.0% by weight of the composition.
- 20 18. The composition of claim 9 wherein the proteolytic enzyme is present in the dentifrice in combination with a glycoamylase.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/14569

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K7/28 A61K7/22 A61K7/16

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 379 654 B1 (HOIC DIEGO ET AL) 30 April 2002 (2002-04-30) column 1, line 65 - column 2, line 18 column 2, line 61 - column 3, line 12 column 3, line 34 - line 57 column 4, line 61 - column 5, line 15 examples 1-3	1-18
X	US 5 431 903 A (LUKACOVIC MICHAEL F ET AL) 11 July 1995 (1995-07-11) column 2, line 29 - line 64 column 3, line 18 - line 46 column 6, line 7 - line 32 column 7, line 3 - line 38 examples 1-11	1-18

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

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

B document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 July 2003

Date of mailing of the international search report

12/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl.
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menidjel, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/14569

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 152 418 A (PADER MORTON) 1 May 1979 (1979-05-01) column 3, line 38 - line 66 column 4, line 4 - line 32 column 4, line 56 -column 5, line 14 claims 1-11 ---	1-18
X	WO 96 29978 A (NOVONORDISK AS ;CHRISTENSEN FLEMMING M (DK)) 3 October 1996 (1996-10-03) page 6, line 35 -page 7, line 11 page 8, line 14 - line 37 page 12, line 4 - line 26 page 13, line 4 - line 15 -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/14569

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6379654	B1	30-04-2002	AU 3135602 A WO 0234213 A2	06-05-2002 02-05-2002
US 5431903	A	11-07-1995	US 5320831 A MX 9400066 A1 TR 28639 A	14-06-1994 29-07-1994 16-12-1996
US 4152418	A	01-05-1979	US 4154815 A	15-05-1979
WO 9629978	A	03-10-1996	AU 5142896 A BR 9607778 A CA 2216928 A1 CN 1182359 A WO 9629978 A1 EP 0817606 A1 JP 11502527 T	16-10-1996 07-07-1998 03-10-1996 20-05-1998 03-10-1996 14-01-1998 02-03-1999

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual

Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional

20 de Noviembre de 2003 (20.11.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 03/094879 A1

(61) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 7/28, 7/22, 7/16

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US03/14569

(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: 10/143,388 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). CARALE, M., Teresa, R.; 23 Moran Avenue, Princeton, NJ 08542. PRENICE, Michael; 38 Spruce Street, Princeton Junction, NJ 08550 (US). MASTERS, James, G.; 1 Stephen Court, Ringoes, NJ 08851 (US).

(74) Apoderado: SHAPIRO, Paul y colaboradores; 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 Euroasiática (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 (II)) 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 EN CONTRA DE LA PLACA Y PARA REFRESCAR EL ALIENTO MEJORADAS

57) Resumen: Una composición dentífrica abrasiva la cual tiene como efecto propiedades antiplaca y para refrescar el aliento mejoradas la cual comprende un vehículo oralmente aceptable que contiene una combinación de una cantidad segura y efectiva de un agente antibacterial y al menos dos ingredientes de enzimas.

DENTÍFRICO ANTIBACTERIAL QUE EXHIBE PROPIEDADES EN CONTRA DE
LA PLACA Y PARA REFRESCAR EL ALIENTO MEJORADAS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5

1. Campo de la Invención

La presente invención se refiere a una
composición para el cuidado oral la cual contiene un compuesto
10 antibacterial catiónico cuya composición es efectiva para
retardar la acumulación de placa bacterial sobre los dientes y
más particularmente a una composición dentífrica que contiene un
compuesto antibacterial catiónico y una enzima proteolítica la
cual logra la reducción de placa con características de
15 refrescamiento del aliento superiores.

2. El Arte Previo

La halitosis, el término técnico para el mal
20 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
25 ser dividido en forma pareja entre los hombres y las mujeres. El
mal aliento resulta cuando las proteínas de los alimentos que

27

comemos y los 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

5 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

10 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 olorosos. Hasta el 80-90% del mal aliento que se origina en la boca es por éste mecanismo.

15

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

20 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.

25

Las bacterias proliferan en la lengua. En la

28

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 5 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 10 mecánico.

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 15 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 del extensivo arte previo relativo a las composiciones dentífricas antibacteriales, aún hay una necesidad en el arte de formular un producto dentífrico capaz de entregar un agente antibacterial que tiene un efecto mejorado en el 25 retardo de la acumulación de placa bacterial sobre los dientes, así como sobre la lengua, sin inhibir la biodisponibilidad del

29

compuesto antibacterial. La entrega del compuesto antibacterial a la lengua permitirá un control efectivo del mal aliento.

Síntesis de la Invención

5

La presente invención abarca una composición dental que contiene un vehículo oralmente aceptable una combinación de un compuesto antibacterial, una enzima proteolítica por lo que la reducción superior de la acumulación de placa es lograda por medio de una reducción del mal olor mejorada.

Descripción de las Incorporaciones Preferidas

15

En la práctica de la presente invención la composición dental que contiene el agente antibacterial y los ingredientes de enzima se formula como una pasta usando un vehículo que contiene una cantidad segura y efectiva de compuestos de enzima y antibacteriales.

20

Los agentes antibacteriales catiónicos útiles en la práctica de la presente invención son muy conocidos en el arte e incluyen ambos los agentes no iónicos y catiónicos. Veá, por ejemplo, la sección sobre "Compuestos de Amonio Cuaternario y Relacionados" en el artículo sobre "Antisépticos y Desinfectantes" de la enciclopedia de Kira-Othmer de Tecnología

25

30

Química, segunda edición (volumen 2, páginas 632-635), incorporada aquí por referencia. Los compuestos antibacteriales catiónicos los cuales poseen la actividad antibacterial (por ejemplo son germicidas) son usados en contra de las bacterias y se han usado en las composiciones orales para contra atacar la formación de placa causada por las bacterias en la cavidad oral.

Entre los compuestos más comunes de éstos compuestos de amonio cuaternario antiplaca antibacteriales catiónicos está el cloruro de bencetonio, o el cloruro de diisobutilfenoxietoxietil dimetil bencilo amonio, y el cloruro de cetil piridinio. En una preparación dentífrica éste material es altamente efectivo para promover la higiene oral mediante el reducir la formación de una placa dental y el cálculo, el cual es generalmente acompañado por una reducción en las enfermedades periodontales.

Otros compuestos de amonio cuaternario antibacteriales catiónicos útiles en la práctica de la presente invención incluyen aquellos en los cuales uno o dos de los sustituyentes sobre el nitrógeno cuaternario tiene una longitud de cadena de carbón (típicamente grupo de alquilo) de algo de 8 a 20, típicamente de 10 a 18, átomos de carbono mientras que los sustituyentes restantes tienen un número inferior de átomos de carbono (típicamente un grupo de alquilo o bencilo), tal como de 1 a 7 átomos de carbono, típicamente grupos de metilo o etilo.

231

El bromuro de dodecil trimetil amonio, el cloruro de bencilo dimetil estearil amonio, el cloruro de cetil piridinio (CPC) y la 5-amino-1, 3-bis(2-etilhexilo)-5-metilo hexa hidropirimidina cuaternizada son agentes antibacteriales de amonio cuaternario
5 típicos.

El agente antibacterial está incluido en el dentífrico 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.

10

Abrasivos

Los abrasivos preferidos para usarse en la práctica de la presente invención incluyen materiales de sílice
15 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
20 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%
25 por peso.

32

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 Sylodent XWA de Davison Chemical Division de W. R. Grace & Co., Baltimore, MD 21203. El Sylodent 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

33
M

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 Sylodent 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.

Enzimas

25

Las enzimas útiles en la práctica de la presente

1/34

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 la cual puede ser formulada en combinación con la enzima proteasa tal como la papaína es la glucoamilasa. La glucoamilasa es una glucoamilasa sacarificante de origen *Aspergillus niger* cultivada por fermentación. Esta enzima puede hidrolizar ambas las puntas de rama de alfa-D-1.6 glucosídico y las uniones alfa-1.4 glucosídicas de oligosacaridos glucosil. El producto de la invención comprende

35

alrededor de 0,001 a 2% de la carbohidrasa y preferiblemente
alrededor de 0,01 a 0,55% por peso. Las carbohidrasas
adicionales útiles de acuerdo con ésta invención son
glucoamilasa, alfa y beta-amilasa, dextranasa y mutanasa.

5

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

La enzima lipasa es derivada de una sepa selecta
de *Aspergillus niger*, que exhibe desdoblamiento al azar de las
1,3 posiciones de grasas y aceites. La enzima tiene una
15 actividad lipolítica máxima a un pH de 5,0 a 7,0 cuando se
ensaya con aceite de oliva. La enzima tiene una actividad
medida de 120.000 unidades lipasa por gramo. La lipasa puede
ser incluida a la composición dentífrica a una concentración de
alrededor de 0,010 a alrededor de 5,5% por pes y
20 preferiblemente de alrededor de 0,02 a alrededor de 0,10% por
peso.

La presencia de enzima tannasa puede además ser
benéfica para facilitar el rompimiento de la mancha extrínseca.
25 Las enzimas tannasa se han purificado de *Aspergillus niger* y de
Aspergillus allianceus y son útiles en la hidrólisis de taninos,

36

conocidos como que dec loran la superficie de los dientes.

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 entrecruzada 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 las paredes de célula bacterial desdoblado la unión glicosídica entre el carbón número 1 de N-ácido acetilmurámico y el carbón número 4 de N-acetil-D-glucosamina, el cual en vivo, éstos dos carbohidratos son polimerizados para formar el polisacarido de pared de célula. Adicionalmente, la pectinasa, una enzima que está presente en la mayoría de las plantas facilitan la hidrólisis de la pectina polisacarida en azúcares y el 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; pero otros humectantes y mezclas de los mismos también pueden ser empleados. La concentración humectante típicamente hace un

37
37

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. No todos los espesadores de polímero que ocurren naturalmente (tales como celulosa o carragenina) son compatibles con los ingredientes del dentífrico (específicamente las enzimas) de las composiciones de dentífrico cuando se formulan en la presencia de enzimas proteolíticas. Los espesadores compatibles con las enzimas proteolíticas incluyen goma xantano, poliglicoles de pesos moleculares variables vendidos bajo la marca Polyox, y polivinilpirrolidona. Los espesadores inorgánicos compatibles incluyen losa 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 FENAPE Chemical, de Bound Brook, Nueva Jersey; Zeodent 165 de J. M. Huber Chemicals Division, de Havre de Grace, Maryland 21078; y Sylodent 15, disponible de Davison Chemical Division de W. R. Grace Corporation, de Baltimore, MD 21203. Otros espesadores inorgánicos incluyen arcillas naturales y sintéticas, silicato de magnesio litio (saponita) y silicato de aluminio magnesio (Veegum).

20

El agente espesador está presente en la composición dentífrica en cantidades de alrededor de 0,1 a alrededor de 10% por peso, preferiblemente de alrededor de 0,5 a alrededor de 4,0% por peso.

25

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 deteritivo el cual imparte a la composición propiedades deterivas y espumantes.

Los surfactantes aniónicos tales como los sulfatos de alquilo superior tal como el sulfato laurel sódico no son compatibles con las enzimas. Los surfactantes aniónicos facilitan la desnaturalización de la enzima y la pérdida en la actividad. Como un resultado, es importante para la práctica de la presente invención el usar un surfactante o combinación de surfactantes que son compatibles con las enzimas presentes en la fórmula de pasta dental y proporcionar las características espumantes requeridas. Los ejemplos de los surfactantes compatibles de enzima incluyen los surfactantes de polioxietileno no aniónicos tal como Polyoxamer 407, Steareth 30, Polysorbate 20, y surfactantes anfotéricos tales como cocamidopropil betaina y cocamidopropil betaina laurel glucosita. Los surfactantes preferidos incluyen una combinación de Pluronic F127, Polyoxamer 407, Polisorbate 20, y cocamidopropil betaina a un total de concentración de surfactante en la composición dentífrica de entre alrededor de 2 a alrededor de 10% por peso y preferiblemente de entre alrededor

40
X

de 3,5 a alrededor de 6,5% por peso a proporciones de peso de 2,5 de Polyaxomer 407, 3,3 de Polys rbate-20 y 1,0 de cocamidopropil betafina.

5

Fluoruro

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

20

Agentes en Contra del Sarro

En adición a los compuestos de fluoruro, pueden incluirse agentes en contra del sarro tal como sales de pirofosfato incluyendo sales de pirofosfato de metal dialcalino o tetraalcalino tal como $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{K}_2\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ y

$K_2H_2P_2O_7$, polifosfatos de cadena larga tal como hexametafosfato sódico y fosfatos cíclicos tal como trimetafosfato sódico. Estos agentes en contra del sarro sin incluidos en la composición dentífrica a una concentración de alrededor de 1 a alrededor de 5 5% por peso.

Agentes Estabilizadores de Enzima

La composición dentífrica de la presente invención también puede contener ingredientes los cuales estabilizan las enzimas en un ambiente de dentífrico. Estos estabilizadores protegen la enzima de la inactivación por las impurezas de metal quelatante presentes en la composición dentífrica las cuales tienen la propensión a desnaturalizar el sitio activo de la enzima mediante el proteger la enzima de la oxidación. Los agentes quelatantes incluyen, ácido etilendiamina tetraacético (EDTA) y gluconato de sodio a concentraciones de entre 0.01 y 1%, preferiblemente de entre 0,1 y 0,5%. Los agentes estabilizadores de la enzima en contra de la oxidación incluyen bisulfito de sodio, galatas de metal, estanato de sodio y ácido ascórbico a concentraciones de entre alrededor de 0,03 y alrededor de 2,0%, preferiblemente de entre alrededor de 0,1 y alrededor de 0,75%.

25

Policarboxilato Aniónico

42
M
J

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 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 comerci 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).

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
5 alrededor de 0,5% a alrededor de 2,5% por peso.

Sabor

La composición dentífrica de la presente invención
10 también puede contener un agente saborizante. Los agentes
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
15 aceites de menta verde, pirola, sasafrás, clavo, salvia,
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.

20

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.

25

Otros Ingredientes

Varios otros materiales pueden ser incorporados en las composiciones dentífricas de ésta invención, incluyendo desensibilizantes, tal como nitrato de potasio; agentes
5 blanqueadores; preservativos; siliconas; y compuestos de clorofila. Estos aditivos, cuando están presentes son incorporados a las composiciones dentífricas en cantidades las cuales no afectan en forma esencialmente adversa las propiedades y características deseadas.

10

Preparación del Dentífrico

La preparación de los dentífricos es muy conocida en el arte. Más específicamente, para preparar un dentífrico de
15 la presente invención, generalmente los humectantes por ejemplo glicerina, sorbitol, propilenglicol, polietilenglicol, son dispersados en el agua en una mezcladora convencional bajo agitación. Bajo la dispersión son agregadas la enzima o los espesadores orgánicos de enzimas tal como la goma xantano;
20 cualquier policarboxilato aniónico; cualquier sales, tal como agentes en contra de las caries de fluoruro de sodio; pirofosfato tetrasódico; sales en contra de los cálculos de tripolifosfato sódico y cualquier endulzadores; la mezcla resultante es agitada hasta que es formada una fase de gel
25 homogénea. Adentro de la fase de gel se agrega un pigmento tal como TiO_2 , y cualquier ácido o base requerido para ajustar el

45 ~~2~~

pH. Estos ingredientes son mezclados hasta que se obtiene una fase homogénea. La mezcla es entonces transferida a una mezcladora de alta velocidad/vacío; en donde el espesador de sílice inorgánica, tal como Zeodent 165; y los ingredientes
 5 surfactantes son agregados a la mezcla. El abrasivo de sílice de absorción de aceite bajo es agregado en éste punto, junto con otros abrasivos que van a ser usados en la composición. La mezcla es entonces mezclada a una alta velocidad por de desde 5 a 30 minutos bajo vacío de desde alrededor de 20 a 50 mm de Hg,
 10 preferiblemente alrededor de 30 milímetros de Hg. El producto resultante es en cada caso homogéneo, semisólido, un producto de gel o pasta extrudible.

El siguiente ejemplo además describe y demuestra
 15 las incorporaciones preferidas dentro del alcance de la presente invención. El ejemplo se da solamente para ilustración y no debe considerarse como una limitación de la invención ya que son posibles variaciones múltiples sin departir del espíritu y alcance.

20

Ejemplo I

Las composiciones de pasta dental que contiene CPC y una mezcla de enzimas fueron preparadas teniendo los siguientes ingredientes:

25

	COMPOSICIÓN NÚMERO
--	--------------------

INGREDIENTE*					
	1	2	C1	C2	C3
Agua deionizada	16,0	14.0	16.0	14.0	16.0
Pluronic F127	1,5	1.5	1.5	1.5	1.5
MFP de Sodio	0,76	0.76	0.76	0.76	0.76
Sacarina de Sodio	0,40	0.40	0.40	0.40	0.40
Sorbitol (70%)	18,305	7,0	18,805	7,0	18,61
Glicerina	20,00	16,565	20,00	16,87	20,00
Tripolifosfato Sódico	3,00	---	3,00	---	3,00
Xantano	0,55	0,60	0,55	0,60	0,55
Laponite D (polímero)	0,70	0,7	0,70	0,7	0,70
Zeodent-115	5,00	---	5,00	---	5,00
Zeodent-165	2,00	---	2,00	---	2,00
Sylodent XW A650	20,00	---	20,00	---	20,00
Fosfato Dicalcio	---	50,0	---	50,0	---
Sabor	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10
Pirofosfato Tetrasódico	2,00	0,5	2,00	0,5	2,00
Dióxido de Titanio	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Tegobetaina	2,00	0,200	2,00	0,200	2,00
Polysorbate 20	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
PEG 600	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Papaína	0,205	0,205	0,205	---	---
Glucoamilasa	0,10	0,10	0,10	---	---
Bisulfito de Sodio	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Fosfato Monobásico Sódico	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03

475

Fosfato Dibásico Anhy, Na	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Polyox	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Cloruro de CetilPiridina	0,50	0,50	---	0,50	0,50
T O T A L	100	100	100	100	100

* Por ciento por peso.

Ensayo MIC

5

Las composiciones listadas en la Tabla 1 fueron probadas usando un ensayo microbiológico a saber de concentración inhibitoria mínima (MIC).

10

Las bacterias Actinomicces viscosas grado positivo fueron cultivadas rutinariamente durante la noche en un caldo de soya de tripticasa (Difco Labs, de Detroit, Michigan) a 37° C. Una macha de un gramo del cultivo fue preparada para determinar la pureza de los cultivos antes de la prueba en vitro de las composiciones de enjuague. La mancha bacterial se cultivó por 18 horas a 37° C en un caldo de soya tripticasa (TSB) se diluyó en caldo fresco para ajustar su densidad óptica entre 0,1 y 0,2 unidades de absorción a 610 nm antes de las determinaciones de concentración inhibitoria mínima.

20

La concentración inhibitoria mínima de las composiciones 1 y 2 se diluyeron en TSB y se determinaron usando

48 ~~5~~

el formato de micropurificación de acuerdo a procedimientos estándar (manual de microbiología clínica 1995). El valor de concentración inhibitoria mínima después de 8 semanas de exposición fue de menos de una parte por millón para ambas composiciones 1 y 2. El CPC puro también tuvo un valor de concentración inhibitoria mínima de menos de una parte por millón después de 8 semanas de exposición.

Ejemplo II

10

Para los propósitos de comparación el procedimiento del ejemplo I fue repetido excepto porque una composición (composición C1) fue preparada en forma similar a la composición 1 excepto porque el CPC no fue incluido en la composición. Una segunda composición (composición C2) fue preparada en forma similar a la composición 2 excepto que las enzimas fueron incluidas en la composición. Para los propósitos de una composición adicional, fue preparada una tercera composición (composición C3), similar a la composición 1 la cual no contuvo enzimas. Una composición de placebo la cual fue un sistema de dentífrico de base de sílice convencional conteniendo 0.24% de NaF también fue evaluada.

Todas las composiciones fueron probadas respecto de su habilidad para reducir la microflora de la lengua, especialmente aquellas especies responsables por la generación

49 

de H₂S. Los pacientes frotaron con algodón la parte posterior de la lengua para la recolección de bacterias en la línea de base y cuatro horas después del tratamiento. Estas muestras fueron puestas en placa sobre un medio de agar de acetato para la selección de bacterias que forman H₂S y se incubaron anaeróbicamente. Después de 72 horas, las unidades formadoras de colonia de las bacterias que forman H₂S fueron enumeradas. Los resultados de la unidad formadora de colonia media fueron usados para calcular el por ciento de reducción desde la línea base.

La Tabla II representa un estudio de microflora de lengua en vivo con un muestreo bacterial en la línea de base y a cuatro horas después del cepillado con las composiciones 1 y 2 las cuales exhibieron una reducción de 76-82% en las bacterias responsables por el mal olor en comparación a 52% y 47% de reducción para ya sea enzimas (composición C1) o CPC sól. Además, la combinación de las composiciones 1 y 2 redujo esencialmente las bacterias de la lengua en comparación al placebo en ambos sistemas abrasivos proporcionando una eficacia mejorada sin comprometer la eficacia de los activos.

TABLA II

Reducción de Mal Olor de las Bacterias de Lengua 4 horas Después del Tratamiento Posterior

50/5

Composición	Línea de Base CFU* Medio	Después de 4 horas CFU Medio	% Reducción de Bacteria de Mal Olor
1	$1,9 \cdot 10^5$	$3,9 \cdot 10^4$	80
2	$1,2 \cdot 10^5$	$1,4 \cdot 10^4$	88
C1	$1,7 \cdot 10^5$	$6,8 \cdot 10^4$	60
C2	$1,1 \cdot 10^5$	$7,1 \cdot 10^4$	35
C3	$1,2 \cdot 10^5$	$6,4 \cdot 10^4$	46
Placebo	$1,0 \cdot 10^5$	$9,2 \cdot 10^4$	9

CFU = Unidades formadoras de colonia.

Ejemplo III

5

Las composiciones dentífricas de la presente invención también se encontraron que controlan la formación de VSC del aliento en un estudio clínico VSC de aliento piloto involucrando pacientes. Los niveles de VSC fueron medidos usando un Halimeter^{marca} (Modelo #RH17E), un vigilante de sulfuro comercialmente disponible usando una muestra de aliento tomada de la boca del sujeto a través de una pajilla directamente adentro del detector de lumbrera de muestra. El nivel de VSC arriba de 190 ppb es considerado como un olor de la boca ofensivo. El mal olor fue medido usando un Halimeter en la línea de base y cuatro horas después del cepillado de los dientes por un minuto y cambiando la solución por 30 segundos. Los resultados en la Tabla III son consistentes con los datos representados en la Tabla II indicando una reducción mayor en

10

15

512

VSC del aliento responsable por el mal olor oral en comparación a composiciones comparativas en las cuales las enzimas no fueron usadas en combinación con el CPC.

5

TABLA III

Composición	Línea de Base Promedio [VSC] en ppb*	Después de 4 horas Promedio [VSC] en ppb	% de Reducción de Mal Olor Oral
1	460	160	65
C1	290	150	47
C2	250	140	42
C3	290	140	49
Placebo	300	210	30

* ppb = partes por billón.

52 REIVINDICACIONES

1. Una composición dentífrica la cual efectúa una antiplaca mejorada y refrescamiento del aliento que
5 comprende un vehículo oralmente aceptable que contiene una combinación de un abrasivo que tiene un agente antibacterial catiónico y por lo menos una enzima proteolítica.

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

3. La composición tal y como se reivindica en la
15 cláusula 2, caracterizada porque el abrasivo de sílice está presente en la composición a una concentración de alrededor de 5 a alrededor de 40% por peso de la composición.

4. La composición tal y como se reivindica en la
20 cláusula 1, caracterizada porque el abrasivo es fosfato dicalcio.

5. La composición tal y como se reivindica en la
cláusula 4, caracterizada porque el fosfato dicalcio está
25 presente en la composición a una concentración de alrededor de 5 a alrededor de 60% por peso.

53 ~~2~~
~~5~~

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

5

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

10

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

15

9. Un método para efectuar una antiplaca mejorada y el refrescamiento del aliento que comprende preparar un dentífrico compuesto de un vehículo oralmente aceptable y que contiene una combinación de un abrasivo y por lo menos una enzima proteolítica y después aplicar el dentífrico a los
20 dientes en la cavidad oral.

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

54

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

5

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

10

13. El método tal y como se reivindica en la cláusula 8, caracterizado porque la enzima proteolítica es una papaína.

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

15. La composición tal y como se reivindica en la cláusula 9, caracterizada porque el fosfato dicalcio está
20 presente en la composición a una concentración de alrededor de 5 a alrededor de 60% por peso.

16. La composición tal y como se reivindica en la cláusula 9, caracterizada porque la enzima proteolítica es
25 papaína.

55
42

17. La composición tal y como se reivindica en la cláusula 9, caracterizada porque la papaína está presente en la composición a una concentración de alrededor de 0,1 a alrededor de 5,0% por peso de la composición.

5

18. La composición tal y como se reivindica en la cláusula 9, caracterizada porque la enzima proteolítica está presente en el dentífrico en combinación con glicoamilasa.

R E S U M E N

Una composición dentífrica abrasiva la cual tiene propiedades de refrescamiento del aliento y antiplaca mejoradas la cual comprende un vehículo oralmente aceptable que contiene una combinación de una cantidad segura y efectiva de un agente antibacterial y por lo menos dos ingredientes de enzima.

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

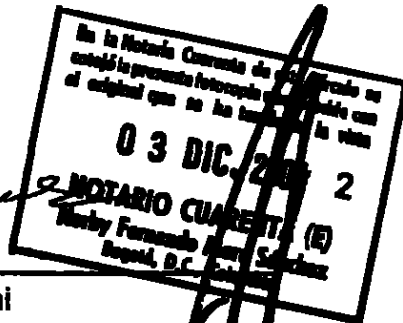
1. Country: **United States of America**
2. This public document
3. has been signed by **Norman Goodman**
4. acting in the capacity of **County Clerk**
5. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

6. At New York, New York
7. the 30th day of October 2001
8. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
9. No. NYC-9786540B
10. Seal/Stamp
11. 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)

I (We)

domiciliado(s) en

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

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

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

de Santafé de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recibir 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 ensaños, 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.

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.

A este efecto, lo(s) facuto(amos) para plantear 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 curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para ante dichas autoridades todos los pasos necesarios para efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

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

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.

This power includes the faculty to ratify or confirm deist, 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.

Otorgado y firmado en

Granted and signed in New York, N.Y.

hoy de

VICE PRESIDENT &
ASSOCIATE GENERAL COUNSEL
TRADEMARK

this OCT 29 2001 day of 2001

Firma

Signature

Nombre

Name

SCOTT E THOMPSON

59
69



City of New York
County of New York,

252915

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

FEES PAID \$3.00

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



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

60
176

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 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)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

En la Notaría Cuarenta de esta Ciudad
estampó presente Notario que exhibió
el original que se le había a la

03 DIC. 2001

NOTARIO CUARENTA

Notary Fernando

Notary Public

Commission Expires Aug. 15, 2002

Notary Public (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE
Qualified in New York County
Commission Expires Aug. 15, 2002

Hoy de de , comparó(aron)
ante mí

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

Notario Público (sello)

On this OCT 29 day of of
personally appeared before me

SCOTT E THOMPSON

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

Notary Public (Seal)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

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

61
2

APOSTILLE

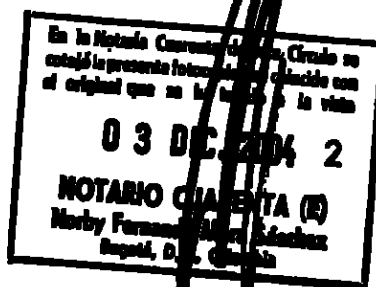
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

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



62
63

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.

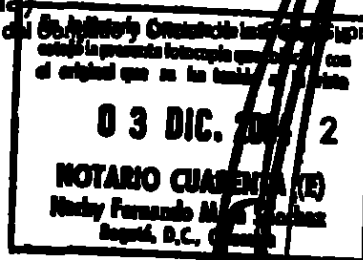
COMO TESTIGO DE LO MISMO, he fijado al presente mi firma t mi sello
oficial este

30 de Octubre de 2001

TARIFA PAGADA \$3.00

(Firma)

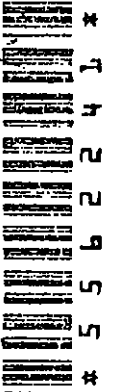
Oficial del Condado y Oficial de la Corte Suprema, Condado de New York
cuyo la presenta fotocopia que concuerda con
el original que se ha tenido en cuenta





GAVIRI A

63/20



ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURIA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCION

Indicativo Serial 5562241

Datos de la oficina de registro									
Clase de oficina:	Registraduria	Notaria	☒	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policia	Código	9795	
País - Departamento - Municipio - Corregimiento 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 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: ALFONSO CASTRO	
MERCEDES DUQUE.	
ESPACIO PARA NOTAS	

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

NOTARIA 32

DEL CÍRCULO DE SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CÍRCULO DE BOGOTÁ

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: 556224
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 27 de Nov. 2013

NEILSON FLOREZ O
SECRETARIO DELEGADO

64

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

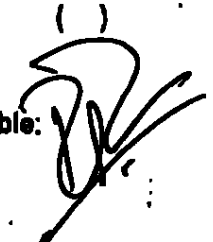
COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable:



Fecha:

2020

Bogotá D C

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

11577

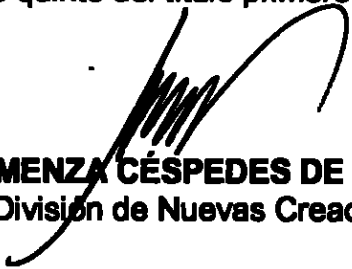
REFERENCIA:	Radicación N°	04-122181
	Solicitud internacional	PCT/US03/14569
	Fecha inicio fase nacional	2004-12-10
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).
- Si el examen preliminar Internacional contiene anexos estos deben ser adjuntados junto con su traducción. (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,

202063 **24 DIC. 2004**