

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

05-10063

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO COMPOSICION ORAL QUE PROPORCIONA HIGIENE ORAL MEJORADA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K9/16

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.

04/02/2005.

(SS)

AS: 96.234



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 85810253 85806388 Folios: 77
Fecha (AID): 2005-02-04 16:48:24
Trámite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

95-02-2005

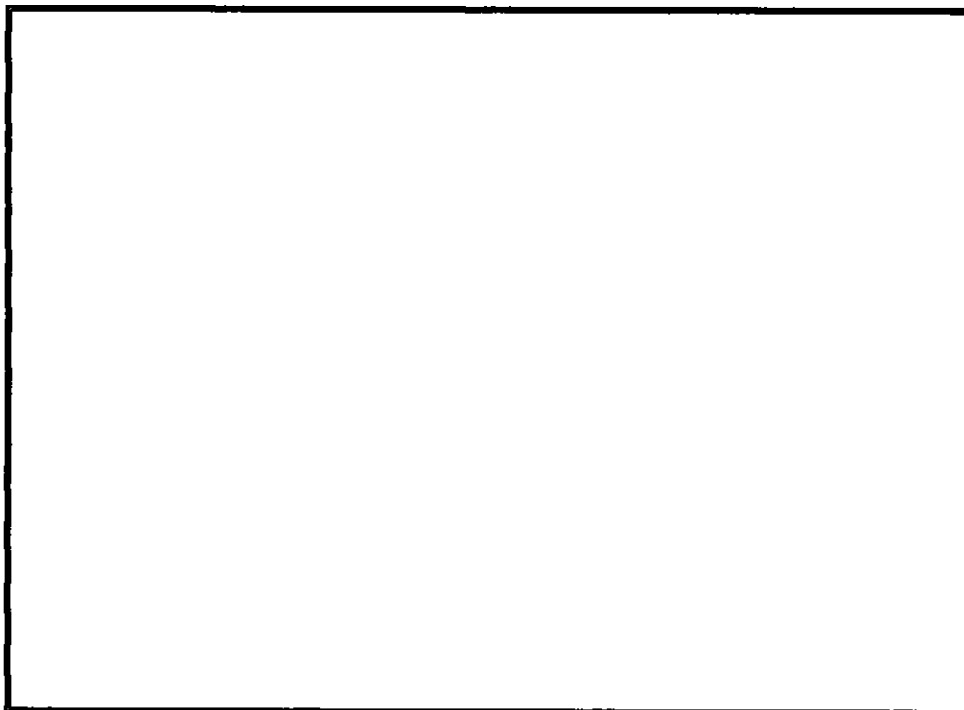
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: COLGATE - PALMOLIVE COMPANY Dirección: 300 Park Avenue, New York, NY 10022, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos Lugar de Constitución: 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: James G. Masters, Richard Payne, Lori H. Szeles, Xiaoyan Liu, Malcolm Williams Dirección: 1 Stephen Court, Ringoes, NJ 08551, US; 281 Old Bridge Road, Brielle, NJ 08730, US; 44 Watson Court, Howell, NJ 07731, US; 909 South Park Avenue, Highland Park, NJ 08904, US; 224 Hillside Avenue, Piscataway, NJ 08854, Estados Unidos de América (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente)		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/US2003/022117 Fecha 16-07-2003 Publicación Internacional No. WO 2004/010964 A1 Fecha 05-02-2004			
Título (54): COMPOSICIÓN ORAL QUE PROPORCIONA HIGIENE ORAL MEJORADA			
7 Clasificación Internacional (51) A 61 K 7 / 1 6			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US	(32) Fecha 25-07-2002	(31) Número de Solicitud 10/205.119
9 Comprobante de pago No 04-96.642 y 05-681 Fecha 01-02-2005			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$443.000
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

Juan Pablo Cadena Sarmiento

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

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 96,642
FECHA : DICIEMBRE 14 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05810063 00000000 Folios: 77
Fecha (MM): 2005-02-04 16:48:24
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FREE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28028763	14/12/2004	16,520,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

21
443

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

f

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 05 - 681
FECHA : ENERO 4 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05210063 00000000 Folios: 77
Fecha (VNB): 2005-02-04 16:40:24
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTM
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28028773	04/01/2005	1,747,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	21,000.00
		TOTAL :	\$ 21,000.00

SDN: VEINTIUNO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/US2003/022117 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 COMPOSICION ORAL QUE PROPORCIONA HIGIENE ORAL MEJORADA

CLASIFICACION

EXPEDIENTE No. _____ FECHA DE SOLICITUD _____ ROLLO MICROFILM _____

CERTIFICADO No. _____ FECHA DE CONCESION _____ VIGENCIA DESDE _____ HASTA _____

PRORROGA _____ CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTOR (ES) JAMES G. MASTERS, RICHARD PAYNE, LORI H. SZELES, XIAOYAN LIU, MALCOLM

OTROS WILLIAMS

OFICINA DE COMUNICACIONES

96.234
56

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 February 2004 (05.02.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/010964 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 7/16

(21) International Application Number:
PCT/US2003/022117

(22) International Filing Date: 16 July 2003 (16.07.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10/205,119 25 July 2002 (25.07.2002) US

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

(72) Inventors: MASTERS, James, G.; 1 Stephen Court, Ringoes, NJ 08551 (US). PAYNE, Richard; 281 Old Bridge Road, Brielle, NJ 08730 (US). 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).

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

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Declarations under Rule 4.17:

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

Published:

- with international search report

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

WO 2004/010964 A1

(54) Title: ORAL COMPOSITION PROVIDING ENHANCED ORAL HYGIENE PROPERTIES

(57) Abstract: An oral care composition having enhanced oral hygiene and lipophilic properties which comprises an orally acceptable vehicle containing a combination of an enzyme and a cyclodextrin.

ORAL COMPOSITION PROVIDING ENHANCED ORAL HYGIENE PROPERTIES**BACKGROUND OF THE INVENTION**5 **1. Field of the Invention**

This invention relates generally to oral compositions for enhancing oral hygiene, and more particularly, to enzyme containing dental compositions for enhancing oral hygiene.

10

2. **The Prior Art**

Oral compositions such as toothpastes, gels and mouth washes are designed to loosen and remove plaque in conjunction with a regular toothbrushing regimen. Dental plaque is present to some degree, in the form of a film, on virtually all dental surfaces. It is a byproduct of microbial growth, and comprises a dense microbial layer consisting of a mass of microorganisms embedded in a polysaccharide matrix. Plaque itself adheres firmly to dental surfaces and is removed only with difficulty even through a rigorous brushing regimen. Moreover, plaque rapidly reforms on the tooth surface after it is removed. Plaque may form on any part of the tooth surface, and is found particularly at the gingival margin, in cracks in the enamel, and on the surface of dental calculus. The danger associated with the formation of plaque on the teeth lies in the tendency of plaque to build up and eventually produce gingivitis, periodontitis and other types of periodontal disease, as well as dental caries and dental calculus.

25

It is known to the art to incorporate antimicrobial agents in oral compositions wherein these agents destroy or inhibit oral bacteria. Other agents are also incorporated in the oral composition to enhance the efficacy of the antimicrobial agents. For example, it is known (e.g., US 5,524,906) to incorporate enzymes in oral compositions which disrupt or interfere with plaque formation and bacterial adhesion to tooth surfaces. Examples of such enzymes include glucose oxidase, galactose oxidase, lactose peroxidase, lactoferrin, lysozyme, proteolytic enzymes, pancreatic enzymes, bacterial enzymes such as bacillus subtilis, lipolytic enzymes and dextranases such as those from penicillin funiculosium and mixtures thereof.

35

Certain enzymes, as for example, proteolytic enzymes, such as papain, that enhance antibacterial efficacy at the levels wherein enhancement is observed, have been found to contribute to flavor (taste) problems whereby oral care products in which such enzymes are incorporated have limited acceptability for consumers. For example, the enzyme papain, which is naturally extracted from fruit, contains residual levels of impurities so that when papain is incorporated in an aqueous dentifrice or mouthwash, the impurities present adversely impact key consumer sensorial perceptions.

Attempts made to utilize flavoring ingredients to "mask" the taste problem and particularly the meaty notes introduced by these impurities, have met with limited success. There is therefore a need in the art for oral compositions imparting antiplaque and antimalodor benefits in which enzymes are incorporated to provide a product of acceptable taste.

SUMMARY OF THE INVENTION

In accordance with the present invention it has been unexpectedly determined that cyclodextrin compounds form insoluble complexes with the lipophylic, water insoluble impurities present in natural enzymes such as papain. The preferential entrapment and formation of an insoluble complex of the impurities with the cyclodextrin compound inhibits the partitioning of the impurity into the liquid phase of aqueous oral care compositions such as toothpastes and mouthwashes in which the enzyme is incorporated, whereby insolubilization of the impurities results in improved taste/organoleptic characteristics.

As will hereinafter be demonstrated, Gas Chromatographic analysis evidence significant reductions of several malodor creating impurities derived from enzymes such as papain present in aqueous oral care compositions and particularly hydrogen sulfide (H₂S) and dimethyl sulfide (DMS). These results were found to be consistent with blind flavor evaluations where the meaty, sulfur based notes normally encountered with enzymes such as papain were reduced by about 30%.

9

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Cyclodextrin Compounds

- 5 As used herein, the term "cyclodextrin" includes any of the known cyclodextrins such as unsubstituted cyclodextrins containing from six to twelve glucose units, especially alpha-cyclodextrin, beta-cyclodextrin, gamma-cyclodextrin and/or their derivatives and/or mixtures thereof. The alpha-cyclodextrin consists of six glucose units, the beta-cyclodextrin consists of seven glucose units, and the gamma-cyclodextrin consists of eight
- 10 glucose units arranged in a donut-shaped ring. The specific coupling and conformation of the glucose units give the cyclodextrins a rigid, conical molecular structure with a hollow interior of a specific volume. The "lining" of the internal cavity is formed by hydrogen atoms and glycosidic bridging oxygen atoms; therefore, this surface is fairly hydrophobic. The unique shape and physical-chemical properties of the cavity enable the cyclodextrin
- 15 molecules to absorb that is, form inclusion complexes with, organic molecules or parts of organic molecules including malodor compounds which fit into the cavity and become water insolubilized.

- The derivatives of cyclodextrin consist mainly of molecules wherein some of the OH
- 20 groups are converted to OR groups, wherein R is a methyl or an ethyl group. Cyclodextrin derivatives include those with short chain alkyl groups such as methylalated cyclodextrins, and ethylated cyclodextrins, those with hydroxyalkyl substituted groups, such as hydroxypropyl cyclodextrins and/or hydroxyethyl cyclodextrins.

- 25 Beta-cyclodextrin is preferred for use in the practice of the present invention. The cyclodextrin is present in enzyme containing oral compositions at a concentration of about 0.1 to about 5% by weight of the composition.

Enzymes

The enzymes useful in the practice of the present invention include enzymes extracted from natural fruit products such as well-known protein substances within the class of proteases, which breakdown or hydrolyze proteins. The 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 the naturally occurring enzymes papain (from papaya), bromelain (from pineapple), as well as serine proteases such as chymotrypsin. Additional enzymes include ficin and

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 0.2 to about 5% by weight, such papain having an activity of 150 to 900 units per milligram as determined by the Milk Clot Assay Test of the Biddle Sawyer Group (see J. Biol. Chem., vol. 121, pages 737-745).

Enzymes which may beneficially be used in combination with the proteolytic enzymes include carbohydrases such as glucoamylase, alpha-amylase, beta-amylase, dextranase and mutanase, tannase and lipases such as plant lipase, gastric lipase and pancreatic lipase.

Glucoamylase is a saccharifying glucoamylase of *Aspergillus niger* origin. 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 0.01 to 10 % of the carbohydrases. The lipase enzyme is derived from a select strain of *Aspergillus niger*. The enzyme has maximum lipolytic activity at pH 5.0 to 7.0 when assayed with olive oil. The enzyme has 120,000 lipase units per gram. Among the carbohydrases useful in accordance with this invention are glucoamylase, alpha and beta-amylase, dextranase and

Enzymes such as proteolytic enzymes are included in the oral composition of the present invention at a concentration of about 0.10 to about 5.0% by weight and preferably about 0.2 to about 2% by weight.

5 **Dentifrice Vehicle**

Orally-acceptable vehicles used to prepare dentifrice compositions include 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.

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 25 to 70% by weight of the oral composition. Water employed in the preparation of commercially suitable oral compositions 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.

Abrasives

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

Preferred abrasive materials useful in the practice of the preparation of dentifrice compositions in accordance with the present invention include 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. 12

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

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

The dentifrice and mouthwash compositions of the present invention can contain a variety of optional 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, antibacterial agents, 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 ingredients (specifically enzymes) of oral compositions when formulated in the presence of proteolytic enzymes. Thickeners compatible with enzymes such as proteolytic enzymes, include xanthan gum, polyglycols of varying molecular weights sold under the tradename Polyox and polyethylene glycol. 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).

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

Surfactants

- 10 Surfactants are used in the oral compositions of the present invention to achieve increased prophylactic action and render the compositions more cosmetically acceptable. The surfactant is preferably a deterative material which imparts to the composition deterative and foaming properties.

- 15 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 oral composition and provide the requisite foaming characteristics. Examples of enzyme compatible surfactants include nonanionic polyoxyethylene surfactants such as Polyoxamer 20 407, Steareth 30, Polysorbate 20, and PEG-40 castor oil and amphoteric surfactants such as cocamidopropyl betaine (tegobetaine) and cocamidopropyl betaine lauryl glucoside. Preferred surfactants include a concentration in the oral composition of between about 2 to about 10% by weight and preferably between about 3.5 to about 6.5% by weight.

25 Fluoride and Other Active Agents

- The oral composition of the present invention may also contain a source of fluoride ions or fluorine-providing component, as anticaries agent in amount sufficient to supply about 25 ppm to 5,000 ppm of fluoride ions and include inorganic fluoride salts, such as soluble alkali metal salts. For example, preferred fluoride sources which are compatible with 30 enzymes present in the composition are sodium fluoride, potassium fluoride, sodium fluorosilicate, sodium monfluorophosphate (MFP), ammonium fluorosilicate, as well as tin fluorides, such as stannous fluoride and stannous chloride. Sodium fluoride or MFP is preferred.

In addition to fluoride compounds, there may also be included in the oral compositions of the present inventions antitartar agents such as pyrophosphate salts including dialkali or tetraalkali metal pyrophosphate salts such as $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{K}_2\text{P}_2\text{O}_7$,

5 $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ and $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$, polyphosphates such as sodium tripolyphosphate, sodium hexametaphosphate and cyclic phosphates such as sodium tripolyphosphate sodium trimetaphosphate. These antitartar agents are included in the dentifrice composition at a concentration of about 1 to about 5% by weight.

10 Another active agent useful in dentifrice compositions of the present invention are antibacterial agents, which can be from 0.2 to 1.0% by weight of the dentifrice composition. Such useful antibacterial agents include non-cationic antibacterial agents which are based on phenolic or bisphenolic compounds, such as halogenated diphenyl ethers such as Triclosan (2,4,4'-trichloro-2'-hydroxydiphenyl ether).

15 Enzyme Stabilizing Agents

The oral compositions 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 oral composition which have the propensity to denature the active site of the enzyme by protecting the enzyme from
20 oxidation. For protease enzymes such as papain, sodium bisulfite and thiosulfites can be employed. Chelating agents include, ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) and sodium gluconate at 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, 3,5,-di-tert-butyl-4-hydroxytoluene (BHT), Vitamin E
25 (α , β , γ , forms)/Vitamin E acetate and ascorbic acid at concentrations between about 0.03 to about 1.5%, preferably between about 0.3 and about 0.75%. Additional chelating agents of mono and di charged cationic species include sodium tripolyphosphate and tetrasodium pyrophosphate.

30 Anionic Polycarboxylate

Synthetic anionic polycarboxylates may also be used in the oral 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 soluble alkali metal (e.g. potassium and preferably sodium) or ammonium salts. Preferred are 1:4 to 4:1 copolymers of maleic anhydride or acid with another polymerizable ethylenically unsaturated monomer, preferably methylvinylether/maleic anhydride having a molecular weight (M.W.) of about 30,000 to about 1,800,000 most preferably about 30,000 to about 700,000. Examples of these copolymers are available from GAF Corporation under the tradename Gantrez, e.g. AN 139 (M.W. 500,000), AN 119 (M.W. 250,000); S-97 Pharmaceutical Grade (M.W. 700,000), AN 169 (M.W. 1,200,000-1,800,000), and AN 179 (M.W. above 1,800,000); wherein the preferred copolymer is S-97 Pharmaceutical Grade (M.W. 700,000).

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

Flavor

The oral 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 oral 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 and mouth wash compositions of this invention, including desensitizers, such as potassium nitrate; whitening agents, such as hydrogen peroxide, calcium peroxide and urea peroxide; preservatives; silicones; and chlorophyll compounds. These additives, when present, are

incorporated in the oral compositions of the present invention in amounts which do not substantially adversely affect the properties and characteristics desired.

Preparation of Oral Compositions

- 5 To prepare a dentifrice of the present invention, generally the humectants such as glycerin, sorbitol are dispersed in the water in a conventional mixer under agitation. Into the dispersion are added organic thickeners, such as xanthan gum; any anionic polycarboxylate; any salts, such as sodium fluoride anticaries agents; pH buffering agents such as sodium phosphate salts and reducing agents such as bisulfite salts, antitartar agents
- 10 such as tetrasodium pyrophosphate, sodium tripolyphosphate 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 in the range of 6.4 to 7.3. These ingredients are mixed until a homogenous phase is obtained. Thereafter a dispersion in water of the enzyme and cyclodextrin compounds and a
- 15 humectant such as polyethylene glycol is added and admixed with the homogeneous phase. This mixture is then transferred to a high speed/vacuum mixer; wherein, the thickener, and surfactant ingredients are added to the mixture. Thereafter the abrasive is added. Any water insoluble antibacterial agent, such as Triclosan, is solubilized in the flavor oils to be included in the composition and the solution is added along with the surfactants to the
- 20 mixture, which 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.

- In the aspect of the present invention wherein the oral composition is substantially liquid in character such as a mouthwash or rinse, the vehicle is typically a water alcohol mixture. Generally, the weight ratio of water to alcohol is in the range of from about 3:1 to 10:1 and preferably about 4:1 to 6:1. The alcohol is a non-toxic alcohol such as ethanol or isopropanol. A humectant such as glycerine, sorbitol or an alkylene glycol such as polyethylene glycol or propylene glycol may be present in an amount of about 10 to 30%
- 30 by weight. Mouthwashes typically contain about 50 to 85% by weight water, about 0 to 20% by weight of a non-toxic alcohol and about 10 to 40% by weight of the humectant. Thickeners such as Pluronic may be present at a concentration of about 1.0 to about 3.0% by weight, cyclodextrin at a concentration of about 0.1 to about 1.0 % by weight and the

enzyme present in the mouthwash at a concentration of about 0.02 to about 0.2 % by weight and a flavor ingredient at a concentration of about 0.3 to about 1.0 % by weight.

5 In the preparation of a mouthwash, the cyclodextrin/enzyme combination is dispersed in a mixture of ingredients, for example, alcohol, humectants, surfactants, and flavor are then added and mixed. The ingredients are then mixed under vacuum for about 15-30 minutes. The resulting mouthwash product is then packaged.

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

Example I

15 It has been determined that β -cyclodextrins can incorporate hydrophobic, nonpolar species into its cavity to form insoluble complexes by treating a water/PEG-600/enzyme solution during the preparation of the oral composition wherein, impurities from the enzyme powder can be sequestered and removed from solution so that the highly insoluble nature of the complex disfavors partitioning of the hydrophobic impurity into the liquid phase of the
20 composition significantly reducing its negative impact on taste and produce aroma.

To demonstrate the cyclodextrin complexing of impurities in the enzyme papain, 5 grams of the enzyme were dissolved in 95 milliliters of water. β -cyclodextrin (β -CD) was added at a weight ratio of 4/1 β -CD to enzyme. Analysis of the headspace of these solutions
25 revealed the presence of several impurities which were identified as carbonyl sulfide, acetone, methyl ethyl ketone, dimethyl sulfide, carbon disulfide and mesityl oxide all which negatively impact the organoleptic properties of the oral care composition.

Qualitative data for these the impurities (above) was obtained by Static Headspace Solid
30 Phase Microextraction (HS-SPME) GC/MS analysis. Quantitation of sulfur volatiles was determined by Headspace Gas Chromatography – Flame Photometric Detection (HS-GC/FPD) analysis that focused on evaluating the intensity of two impurities, hydrogen sulfide and dimethyl sulfide. The HS-SPME GC/MS results are recorded in Table I. For

purposes of comparison, the procedure of Example 1 was repeated except β -CD was not included in the test solution. The HS-SPME GC/MS results are also recorded in Table I below.

TABLE I: Reduction of impurities found in the headspace of dentifrice compositions containing enzymes with and without β -CD as measured by HS-SPME GC/MS analysis.				
Retention Time	Impurity Compound	Peak Area* (β -CD absent)	Peak Area (β -CD/papain)	% Reduction
1.69	Acetone	475,825	11,842	97
1.97	2-butanone	33,237	6,638	80
3.15	Dimethyl sulfide	76,891	22,367	71
3.84	Mesityl oxide	72,855	0	100

* Peak area is the integrated area under the peak and is proportional to compound concentration.

The results recorded in Table I demonstrate the significant reduction in malodor impurities derived from enzymes such as papain when a cyclodextrin compound is used in combination with the enzyme ingredient.

Example II

A series of papain enzyme containing toothpaste compositions were prepared in which a β -CD/papain enzyme system was incorporated. The compositions which are illustrative of the present invention were designated Compositions B and D. β -CD was incorporated in Compositions B and D during the premixing of the papain enzyme with PEG-600 and water at a concentration of 2% by weight, or at a weight ratio of 4/1 β -CD/enzyme. Mixing time for the β -CD/enzyme slurry was 10 minutes. The β -CD/enzyme admixture was then incorporated into the dentifrice composition as the last step. The ingredients of Compositions B and D are listed in Table II below.

For purposes of comparison, the procedure of Example II was repeated except β -CD was not included in the compositions. These comparative toothpaste compositions, designated compositions A and C, and their ingredients, are also listed in Table II below.

5

TABLE II				
Ingredients	A	B	C	D
Water	16.0	16.0	16.0	16.0
Laponite	0.7	0.7	0.70	0.70
Glycerin	20.0	20.0	20.0	20.0
Sodium tripolyphosphate	3.0	3.0	3.0	3.0
Trisodium pyrophosphate	2.0	2.0	2.0	2.0
Xanthan gum	0.50	0.5	0.50	0.50
Sodium phosphate monobasic	0.03	0.03	0.03	0.03
Sodium phosphate dibasic	0.20	0.20	0.20	0.20
Sodium bisulfite	0.10	0.10	0.10	0.10
Sodium saccharin	0.40	0.40	0.40	0.40
Na monofluorophosphate	0.76	0.76	0.76	0.76
Sorbitol	21.235	19.235	19.735	17.735
Sylodent XWA650	20.0	20.0	20.0	20.0
Zeodent 115	5.0	5.0	5.0	5.0
Zeodent 165	2.0	2.0	2.0	2.0
Titanium dioxide	0.4	0.40	0.40	0.40
Polysorbate 20	2.0	2.0	2.0	2.0
Tegobetaine	2.0	2.0	2.0	2.0
PEG-600	3.0	3.0	3.0	3.0
PEO-Polyox	0.075	0.075	0.075	0.075
Papain	0.50	0.50	0.50	0.50
Glucoamylase	0.10	0.10	0.10	0.10
B-cyclodextrin	—	2.0	—	2.0
Pluronic	—	—	1.50	1.50

To determine the efficacy of the β -CD in reducing the sulfur containing impurities present in the papain enzyme and its effect on dentifrice flavor, Compositions A-D were aged at ambient temperature for 8 weeks prior to quantitative HS-GC/FPD analysis. The analysis used 3.0g of toothpaste that was equilibrated at 40°C for 4 days. Approximately 25

10

milliliters of headspace gas was drawn from the sample and analyzed. The results from the analysis of the toothpastes are shown in Table III below.

TABLE III: Reduction in sulfur compounds in enzyme-containing dentifrices as measured by headspace.				
Dentifrice	Peak* 1(H ₂ S) (ppb)	Peak 2 (DMS) (ppb)	Total Sulfur Conc. (ppb)	% Reduction
A	174	110	285	—
B	148	0	148	48.1
C	150	207	357	—
D	122	0	122	62.8

- 5 * Peak measured on the chromatograph as a function of elution/retention time. Individual compounds exhibit unique elution/retention times from the chromatograph column.

The results recorded in Table III show a significant reduction in sulfur containing impurities for the papain containing toothpaste compositions in which β -CD was present (Compositions B,D) when compared to similar compositions (A, C) in which β -CD was absent. The removal of the impurity species in toothpaste compositions B and D translates into an improvement in overall product taste attributes during use of the toothpaste by consumers.

15 **Example III**

Compositions B and D of Example II were qualitatively assessed by trained Flavorists for impurity imparted meaty/broth type notes derived from the presence of papain in the compositions. The organoleptic findings of the Flavorist recorded in Table IV below demonstrate a significant improvement in product taste attributes, most notably a significant reduction in the meaty notes introduced by sulfur based impurities in papain relative to comparative Compositions A,C in which β -CD was not present:

21

TABLE IV: Flavorist evaluation of enzyme-containing dentifrices with and without β -CD	
Dentifrice	Reduction in Meaty/Broth-type Notes
A	—
B	Yes (vs. Dentifrice A)
C	—
D	Yes (vs. Dentifrice C)

The results recorded in Table IV confirm the improvement in organoleptic qualities brought about by a significant reduction in sulfur-based impurities introduced by the papain enzyme utilizing the β -CD complex with the attendant advantage that a lesser flavor concentration is needed to mask the negative taste attributes of the impurities.

22

CLAIMS

What is claimed is:

5

1. An oral care composition having enhanced oral hygiene lipophylic properties which comprises an orally acceptable vehicle containing a combination of an enzyme and a cyclodextrin compound.
- 10 2. The composition of claim 1 wherein the enzyme is a proteolytic enzyme.
3. The composition of claim 2 wherein the proteolytic enzyme is papain.
- 15 4. The composition of claim 3 wherein the papain is present in the composition at a concentration of about 0.1 to about 5.0% by weight of the composition.
5. The composition of claim 1 wherein the cyclodextrin is β -cyclodextrin.
- 20 6. The composition of claim 1 wherein the cyclodextrin is present in the oral composition at a concentration of about 0.1 to 5.0% by weight.
7. The composition of claim 1 wherein the weight ratio of cyclodextrin compound to enzyme present in the composition is 4:1.
- 25 8. A method for effecting enhanced oral hygiene properties and lipophylic in an oral composition which comprises preparing a composition comprised of an orally acceptable vehicle containing a combination of an enzyme and a cyclodextrin and then applying the composition to the oral cavity.
- 30 9. The method of claim 8 wherein the enzyme is a proteolytic enzyme
10. The method of claim 8 wherein proteolytic enzyme is papain
11. The method of claim 10 wherein the papain is present in the composition at a concentration of about 0.1 to about 5.0% by weight of the composition.
- 35 12. The method of claim 8 wherein the cyclodextrin is β -cyclodextrin.

13. The method of claim 8 wherein the cyclodextrin is present in the oral composition at a concentration of 0.1 to 5.0% by weight.
14. The method of claim 8 wherein the weight ratio of cyclodextrin compound to enzyme compound present in the composition is 4:1.
15. The method of claim 8 wherein the enzyme is incorporated in the composition as an aqueous dispersion of a cyclodextrin and an enzyme.

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 03/22117

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K7/16

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

PAJ, EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1977-44403Y XP002259481 & JP 05 205338 A (DAIICHI KOGYO SEIYAKU CO LTD), 11 May 1977 (1977-05-11) abstract	1-15
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 410 (C-540), 28 October 1988 (1988-10-28) & JP 63 150217 A (KIYUUSHIN SEIYAKU KK), 22 June 1988 (1988-06-22) abstract	1-15
	-/-	

☒ 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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 October 2003

Date of mailing of the international search report

10/11/2003

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

Vayssié, S

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No. 25
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 015, no. 500 (C-0895), 18 December 1991 (1991-12-18) & JP 03 220117 A (MORISHITA JINTAN KK), 27 September 1991 (1991-09-27) abstract	1-15
X	WO 01 26617 A (GOLZ BERNER KARIN ;ZASTROW LEONHARD (MC); COTY BV (NL)) 19 April 2001 (2001-04-19) page 7, line 7; claim 1 page 15, line 8	1-15
X	DE 100 59 105 A (HENKEL KGAA) 6 June 2002 (2002-06-06) paragraph '0124!	1-15
X,P	SINGH M ET AL: "Biotechnological applications of cyclodextrins" BIOTECHNOLOGY ADVANCES, ELSEVIER PUBLISHING, BARKING, GB, vol. 20, no. 5-6, December 2002 (2002-12), pages 341-359, XP004395521 ISSN: 0734-9750 page 352, line 3-5; table 3	1-15
P,X	EP 1 284 286 A (HAYASHIBARA BIOCHEM LAB) 19 February 2003 (2003-02-19) page 13, line 11; tables 12,18 Experiments 20, 22 page 15, line 7	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Annex on patent family members

International Application No

PCT/03/0322117

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 5205338	A	13-08-1993	NONE	
JP 63150217	A	22-06-1988	NONE	
JP 03220117	A	27-09-1991	NONE	
WO 0126617	A	19-04-2001	WO 0126617 A1 AU 1750799 A CA 2386273 A1 EP 1217984 A1	19-04-2001 23-04-2001 19-04-2001 03-07-2002
DE 10059105	A	06-06-2002	DE 10059105 A1 AU 3318602 A WO 0244350 A2 EP 1337648 A2	06-06-2002 11-06-2002 06-06-2002 27-08-2003
EP 1284286	A	19-02-2003	EP 1284286 A1 WO 0190338 A1	19-02-2003 29-11-2001

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual

Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
5 de Febrero de 2004 (05.02.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/010964 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 7/16
(21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/US2003/022117
(22) Fecha de Presentación Internacional:
16 de Julio de 2003 (16.07.2003)

(25) Lenguaje de entrega: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
10/205,119 25 de Julio de 2002 (25.07.2002) US

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US): COLGATE-PALMOLIVE COMPANY [US/US]; 300 Park Avenue, New York, NY 10022 (US)

(72) Inventores: MASTERS, James, G.; Stephen Court, Ringoes, NJ 08551 (US). PAYNE, Richard; 281 Old Bridge Road, Breille, NJ 08730 (US). SZELES, Lori, H; 44 Watson Court, Howell, NJ 07731 (US). LIU, Xiaoyan; 909 South Park Avenue, Highland Park, NJ 08904 (US). WILLIAMS, Malcom; 224 Hillside Avenue, Piscataway, NJ08854 (US).

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

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HY, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UAM, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente 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 de solicitar y que se le conceda una patente (Regla 4.17 (ii)) para todas las delegaciones.

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

Publicado:

— con el informe de búsqueda internacional

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

(54) Título: COMPOSICION ORAL QUE PROPORCIONA HIGIENE ORAL MEJORADA

57) Resumen: Una composición para el cuidado oral que tiene propiedades de higiene oral y lipofílicas mejoradas la cual comprende un vehículo oralmente aceptable que contiene una combinación de una enzima y una ciclodextrima.

28

COMPOSICION ORAL QUE PROPORCIONA HIGIENE ORAL MEJORADA**ANTECEDENTES DE LA INVENCION****5 1. Campo de la Invención**

La presente invención se refiere generalmente a composiciones orales para la higiene oral y más particularmente, a composiciones dentales que contienen
10 enzimas para mejorar la higiene oral.

2. El arte previo

15

Las composiciones orales tales como las pastas dentales, los geles y enjuagues bucales les están diseñados para soltar y remover la placa en conjunción con un régimen de cepillado de los dientes regular. La placa
20 dental esta presente en algún grado, en la forma de una película o virtualmente sobre todas las superficies dentales. Es subproducto del crecimiento microbial, y comprende una capa microbial densa que consiste de una masa de microorganismos embebida en una matriz de polisácarido.

25 La placa misma se adhiere firmemente a la superficie dental y es removida solo con dificultad aún a través de un régimen de cepillado vigoroso. Además, la placa se reforma rápidamente sobre la superficie de los dientes después de que esta es removida. La placa puede ser formada sobre
30 cualquier parte de la superficie dental y se encuentra particularmente en el margen de las encías en las grietas

J
29

en el enamel y sobre la superficie del cálculo dental. El peligro asociado con la formación de la placa sobre los dientes yace en la tendencia de la placa a acumularse y a eventualmente producir gingivitis, periodontitis y otros tipos de enfermedad periodontal, así como la caries dental y el cálculo dental.

Se conoce en el arte el incorporar agentes antimicrobiales en las composiciones orales en donde estos agentes destruyen o inhiben las bacterias orales. Otros agentes también son incorporados en la composición oral para mejorar la eficacia de los agentes antimicrobiales. Por ejemplo, se conoce (por ejemplo la patente de los Estados Unidos de América No. 5,524,906) el incorporar las enzimas en las composiciones orales las cuales interrumpen o interfieren con la formación de la placa y la adhesión de las bacterias a las superficies dentales. Los ejemplos de tales enzimas incluyen glucosa oxidasa, lactosa oxidasa, lactosa peroxidasa, lactoferina, lisozima, enzimas proteolíticas, enzimas pancreáticas, enzimas bacteriales, tal como bacillus subtilis, enzimas lipolíticas y de extra masa tal como aquellas de penicilina funiculosium y mezclas de las mismas.

Ciertas enzimas, por ejemplo, las enzimas proteolíticas, tal como la papaína, mejoran la eficacia antibacterial a niveles en donde el mejoramiento es observado, se han encontrado que contribuyen a los problemas de sabor (gusto) por lo que los productos para el cuidado oral en los cuales tales enzimas son incorporados tienen una aceptación limitada por los consumidores. Por

ejemplo, la enzima papaína, la cual es extraída naturalmente de frutos, contiene niveles residuales de impurezas de manera que cuando la papaína es incorporada en un dentífrico acuoso un enjuague bucal, las impurezas
5 presentes impactan adversamente las percepciones sensoriales del consumidor clave.

Se han hecho intentos para utilizar ingredientes saborizantes para "enmascarar" el problema del
10 sabor y particularmente las notas carnosas introducidas por estas impurezas, han encontrado un éxito limitado. Hay por tanto una necesidad en el arte de las composiciones orales que imparten beneficios antiplaca y en contra del mal olor y en los cuales las enzimas son incorporadas para
15 proporcionar un producto de sabor aceptable.

SINTESIS DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención se ha
20 determinado inesperadamente que los compuestos de ciclodextrina forman complejos insolubles con las impurezas insolubles en agua lipofílicas presentes en las enzimas naturales tal como la papaína. El atrapamiento y la formación de un complejo insoluble de las impurezas con el
25 compuesto de ciclodextrina inhibe la división de la impureza en la fase líquida de las composiciones para el cuidado oral acuoso tal como las pastas dentales y enjuagues bucales en los cuales la enzima es incorporada, por lo que la insolubilización de las impurezas resulta en
30 características de sabor/organolépticas mejoradas.



Como se demostrará de aquí en adelante, en el análisis de cromatografía de gas evidencia reducciones significantes de varias impurezas que crean mal olor derivadas de las enzimas tal como la papaína presente en las composiciones para el cuidado oral acuosas y particularmente el sulfuro de hidrógeno (H_2S) y el sulfuro de dimetilo (DMS). Se ha encontrado que esos resultados fueron consistentes con las evaluaciones de sabor ciego en donde las notas carnosas normalmente encontradas con las enzimas tal como la papaína fueron reducidas por alrededor de 30%.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

15

Compuestos de Ciclodextrina

Como se usó el término "ciclodextrina" incluye cualesquiera de las ciclodextrinas conocidas tal como las ciclodextrinas no sustituidas que contienen de desde seis a doce unidades de glucosa especialmente alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina y/o sus derivados y/o las mezclas de las mismas. La alfa-ciclodextrina consiste de seis unidades glucosa, la beta-ciclodextrina consiste de siete unidades glucosa y la gama-ciclodextrina consiste de ocho unidades glucosa arregladas en un anillo de forma de dona. El acoplamiento y la conformación específicos que las unidades glucosa dan a las ciclodextrinas una estructura molecular cónica y rígida con un interior hueco y de un volumen específico. El "forro" de la cavidad interna es formado por átomos de hidrógeno y átomos de oxígeno de



puente glicosídico; por tanto, esta superficie es bastante hidrofóbica. La forma única y las propiedades físicas-químicas de la cavidad permiten a las moléculas de ciclodextrina el absorber, esto es formar complejos de inclusión con las moléculas o partes orgánicas de las moléculas orgánicas incluyendo compuestos de mal olor los cuales ajustan dentro de la cavidad y se hacen insolubilizados en agua.

10 Los derivados de ciclodextrina consisten principalmente de moléculas en donde algunos de los grupos OH son convertidos a grupos OR en donde R es un metilo o un grupo de etilo. Los derivados de ciclodextrina incluyen aquellos con grupos de alquilo de cadena corta tal como
15 ciclodextrinas metilatadas, y ciclodextrinas etilatadas, aquellos con grupos de hidroxialquilo sustituido tal como las ciclodextrinas de hidroxipropilo y/o las ciclodextrinas de hidroxietilo.

20 La beta-ciclodextrina es preferida para usarse en la práctica de la presente invención. La ciclodextrina esta presente en una enzima que contiene composiciones orales a una concentración de alrededor de 0.1 a alrededor de 5% por peso de la composición.

25

Enzimas

Las enzimas útiles en la práctica de la presente invención incluyen las enzimas extraídas de
30 productos de fruta natural tal como sustancias de proteína muy conocidas dentro de la clase de proteasas, las cuales


33

rompen o hidrolizan las proteínas. Las enzimas proteolíticas son obtenidas de fuentes naturales o por la acción de microorganismos que tiene una fuente de nitrógeno y una fuente de carbón. Los ejemplos de las enzimas proteolíticas útiles en la práctica de la presente invención incluyen la papína de enzimas que ocurre naturalmente (de papaya) bromelaína (de piña) así como las cerinas proteasas, tal como quimotripsina. Las enzimas adicionales, incluyen ficin y alcalasa.

10

La papaína obtenida de el 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 presente invención para el cuidado oral de la presente invención una cantidad alrededor de 0.1 a alrededor de 10% por peso y preferiblemente de alrededor de 0.2 a alrededor de 5% por peso, tal papaína teniendo una actividad de 150 a 900 unidades por miligramo como se determinó por la prueba de ensayo de grumo de leche de Biddle Sawyer Group (Diario de química biológica volumen 121, páginas 737-745).

Las enzimas las cuales pueden benéficamente ser usadas en combinación con las enzimas proteolíticas incluyen las carbohidrasas tal como glucoamilasa, alfa-amilasa, beta-amilasa, dextranasa y mutanasa, tanasa y lipasa tal como lipasa de plantas, lipasa gástrica y lipasa pancreática.

La glucoamilasa es una glucoamilasa sacarificante de origen *Aspergillus Níger*. Esta enzima

34

puede hidrolizar ambas uniones alfa-D-1,6 de puntos de ramificación glucosídico y alfa-1,4- glucosídicas de glucosil oligosácaridos. El producto de esta invención comprende alrededor de 0.01 por ciento de las 5 carbohidrasas. La enzima lipasa está derivada de una cepa seleccionada de Aspergillus Níger. La enzima tiene una actividad lipolítica máxima a una pH de 5.0 a 7.0 cuando se ensaya con aceite de oliva. La enzima tiene 120,000 unidades lipasa por gramo. Entre las carbohidrasas útiles 10 de acuerdo con esta invención están la glucoamilasa, la alfa y beta-amilasa dextranasa mutanasa.

Las enzimas tal como las enzimas proteolíticas están incluidas en la composición oral de la 15 presente invención a una composición de alrededor de 0.10 a alrededor de 5.0% por peso, preferiblemente de alrededor de 0.2 a alrededor de 2% por peso.

Vehículo de Dentífrico

20

Los vehículos oralmente aceptables usados para preparar las composiciones de dentífrico incluyen la fase-agua que contiene un humectante ahí. El humectante es preferiblemente gliceril, sorbitol, xilitol y/o 25 propilenglicol de peso molecular en el rango de 200 a 1000; pero otros humectantes y mezclas de los mismos también pueden ser empleados. La concentración humectante hace un total de alrededor de 5 a alrededor de 70% por peso de la composición oral.

30

Se hace referencia aquí al sorbitol que se

refiere al material comercialmente disponible típicamente como una solución acuosa de 70%. El agua está presente en una cantidad de por lo menos de alrededor de 10% por peso, y generalmente de alrededor de 25 a 70% por peso de la composición oral. El agua empleada en la preparación de las composiciones orales comercialmente adecuadas debe ser preferiblemente deionizada y estar libre de impurezas orgánicas. Estas cantidades de agua incluyen el agua libre la cual es agregada la cual es introducida con otros materiales tal como el sorbitol.

Abrasivos

En la preparación de abrasivos de composiciones dentífricas los cuales pueden ser usados en la presente invención en la práctica de la presente invención se incluyen los abrasivos de sílice tal como 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. Otros abrasivos dentífricos útiles incluyen el metafosfato de sodio, el fosfato de tricalcio, el fosfato dicalcio dihidratado, el silicato de aluminio, la alúmina calcinada, bentonita u otros materiales de silicio o combinaciones de los mismos.

Los materiales abrasivos preferidos útiles en la práctica de la preparación de las composiciones dentífricas de acuerdo con la presente invención incluyen

geles de sílice y sílice amorfa precipitada que tiene un valor de absorción de aceite de menos de 100cc/100g de sílice y preferiblemente en el rango de alrededor de 45cc/100g a menos de alrededor de 70cc/100g de sílice.

5 Estas sílices son partículas coloidales que tienen un tamaño de partícula promedio que varía de desde alrededor de 3 micras a alrededor de 12 micras, y mas preferiblemente de entre alrededor de 5 a alrededor de 10 micras y un rango de pH de desde 4 a 10, preferiblemente de 10 a 9 cuando se

10 mide como una solución de 5% por peso.

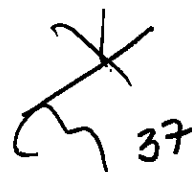
Los valores de absorción de aceite son medidos usando el método ASTM Rub-Out D281. El abrasivo de sílice de absorción de aceite baja está presente en las

15 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.

20 Los abrasivos de sílice de absorción de aceite bajo particularmente útiles en la práctica de la presente invención son comercializados bajo la designación de comercio Sylodent XWA, de Davison Chemical una división de W.R. Grace & Co, de Baltimore, MD 21203. El Sylodent 650

25 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 e 10 micras de diámetro y una absorción de aceite de menos de 70cc/100g de sílice es un ejemplo preferido de un abrasivo

30 de absorción útil en la práctica de la presente invención.



Las composiciones de dentífrico de enjuague bucal de la presente invención pueden contener una variedad de ingredientes opcionales. Como se describió abajo, los ingredientes opcionales pueden incluir, pero no se limitan a agentes espesadores como surfactantes, una fuente de iones de cloruro, policarbonato aniónico sintético, un agente saborizante, agentes antibacteriales, agentes en contra del sarro y colorantes.

10 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 (tal como la celulosa o las carragininas) son compatibles con los ingredientes (específicamente enzimas de composiciones orales cuando se formulan en la presencia de enzimas proteolíticas. Los espesadores compatibles con las enzimas tal como las enzimas proteolíticas, incluyen la goma xantano, los poliglicoles de pesos moleculares variables vendidos bajo el nombre de comercio Polyox y polietilen glicol. Los espesadores inorgánicos compatibles incluyen los compuestos de sílice amorfa, los cuales funcionan como agentes espesadores que incluyen compuestos de sílice coloidales disponibles bajo la designación de comercio Cab-o-sil fabricado por Cabot Corporation y distribuido por Lenape Chemicals Bound Brook, New Jersey; Zeodent 165 de J.M. Huber Chemicals Division, Havre de Grace Maryland 21078; y Sylodent 15 disponible de Davison Chemical Division of W.R. Grace Corporation, de Baltimore Maryland 21203. Otros

espesadores orgánicos incluyen las arcillas naturales y sintéticas, el silicato de magnesio de litio (laponita) y el silicato de aluminio magnesio (Veegum).

- 5 El agente espesador esta presente en la composición dentífrica en cantidades de alrededor de 0.1 a alrededor de 10 por ciento por peso, preferiblemente de alrededor de 0.5 a alrededor de 4.0 por ciento por peso.

10 **Surfactantes**

Los surfactantes son usados en las composiciones orales de la presente invención para lograr una acción profiláctica incrementada y hacer a las composiciones más cosméticamente aceptables. El surfactante es preferiblemente un material deteritivo el cual imparte a la composición propiedades deteritivas y espumantes.

- Los surfactantes aniónicos tales como los sulfatos de alquilo superior tal como el sulfato lauril sódico no son compatibles con las enzimas. Los surfactantes aniónicos facilitan la desnaturalización de las enzimas y la pérdida en actividad. Como un resultado, es importante para la práctica de la presente invención el usar un surfactante o una combinación de surfactantes que son compatibles con las enzimas presentes en la composición oral en las características de formación requeridas. Los ejemplos de los surfactantes compatibles de enzima incluyen los surfactantes de polioxietileno no aniónico tal como Polioxamer 407, con Steareth 30, Polisorbate 20 y aceite de ricino PEG-40 y los surfactantes anfotéricos

tales como la cocamidopropil betaína (tegobetaína) y la cocamidopropil betaína lauril glucósido. Los surfactantes preferidos incluyen una concentración y la composición oral de entre alrededor de 2 a alrededor de 10% por peso y preferiblemente de entre alrededor de 3.5 a alrededor de 6.5% por peso.

Fluoruro y otros Agentes Activos

La composición oral de la presente invención puede contener también una fuente de iones de fluoruro o de un componente que proporciona flúor, 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 incluye 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 preferentes en la composición son fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluorosilicato de potasio, tal como monofluorufostato de sodio (MFP), fluorosilicato de amonio, así como fluoruros de estaño, tal como fluoruro estanoso y cloruro estanoso. El fluoruro de sodio MFP es preferido.

En adición a los compuestos de fluoruro, también pueden incluirse en las composiciones orales de la presente invención agentes en contra del sarro tales como las sales de pirofosfato incluyendo las sales de pirofosfato de metal de dialquilo o tetraalquilo tal como $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{K}_2\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{K}_2\text{P}_2\text{O}_7$ y $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$, fosfatos tales como tripolifosfato sódico hexametafosfato sódico y

A
40

fosfatos cíclicos tales como trimetafosfato de sodio tripolifosfato sódico, estos agentes en contra del sarro son incluidos en la composición dentífrica a una concentración de alrededor de 1 a alrededor de 5% por peso.

5

Otro agente activo útil en las composiciones dentífricas de la presente invención son los agentes antibacteriales, los cuales pueden ser de desde alrededor de 0.2 a 1.0% por peso de la composición dentífrica. Tales
10 agentes antibacteriales útiles incluyen los agentes antibacteriales no catiónicos los cuales están basados sobre compuestos fenólicos o bisfenólicos, tal como los difenil éteres halogenatados tal como Triclosán (2,4,4'-triclora-2'-dihidroxidifenil éter).

15

Agentes Estabilizantes de Enzima

Las composiciones orales de la presente invención también pueden comprender ingredientes los cuales
20 estabilizan las enzimas en un ambiente de dentífrico. Estos estabilizadores protegen las enzimas de la inactivación por las impurezas de metal quelatantes presentes en la composición oral las cuales tienen la propensión a desnaturalizar el sitio activo de la enzima mediante el
25 proteger la enzima de la oxidación. Para las enzimas proteasa tal como la papaína, el bisulfito de sodio y los tiosulfitos pueden ser empleados. Los agentes quelatantes incluyen el ácido etilendiamina tetracético (EDTA) y el gluconato de sodio a concentraciones de entre 0.01 y 1%,
30 preferiblemente de entre 0.1 y 0.5% por peso. Los agentes estabilizan la enzima en contra de la oxidación e incluyen



bisulfito de sodio, galatos de metal, estanato de sodio, 3,5-di-ter-butil-4-hidroxitolueno (BHT), vitamina E (formas α , β , γ)/acetato de vitamina E y ácido ascórbico a concentraciones de entre 0.03 a alrededor de 1.5%,
5 preferiblemente de entre alrededor de 0.3 y alrededor de 0.75%. Los agentes quelatantes adicionales de las especies mono y di catiónicas cargadas incluyen el triple fosfato sódico y el pirofosfato tetrasódico.

10 **Policarboxilato Aniónico**

Los policarboxilatos aniónicos sintéticos también pueden ser usados en las composiciones orales de la presente invención como un agente mejorador de eficacia
15 para un 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 preferiblemente en forma parcial o mas preferiblemente en forma completa de sales de
20 amonio o de metal alcalino (por ejemplo, potasio y preferiblemente sodio) solubles en agua completamente neutralizadas. Son preferidos los copolímeros 1:4 a 4:1 de ácido anhídrido maleico con otro monómero etilénicamente insaturado polimerizable, preferiblemente el anhídrido de
25 metil vinyl éter/maleico teniendo 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 estos copolímeros son disponibles de GAF Corporation bajo el nombre de comercio Gantrez, por
30 ejemplo AN 139 (M.W. 500,000) A.N. 119 (peso molecular 250,000); S-97 Clase farmacéutica (peso molecular 700,000),

X
42

A.N. 169 (M.W. 1,200,000-1,800,000), y a 179 (M.W., arriba de 1,800,000); en donde el copolímero preferido es la clase farmacéutica S-97 (peso molecular 700,000).

5 Cuando están presentes, los policarboxilatos aniónicos son empleados en cantidades efectivas para lograr la mejora deseada de la eficacia de un agente antibacterial, en contra del sarro u otro agente activo dentro de la composición oral. Generalmente, los
10 policarboxilatos aniónicos están presentes dentro de la composición oral de desde alrededor de 0.05% a alrededor de 4% por peso, preferiblemente de desde alrededor de 0.5% a alrededor de 2.5% por peso.

15 **Sabor**

 La composición oral de la presente invención también puede contener un agente saborizante. Los agentes saborizantes los cuales son usados en la práctica de la
20 presente invención incluyen aceites esenciales así como varios aldehídos, saborizantes, ésteres, alcoholes y materiales similares. Los ejemplos de los aceites esenciales incluyen aceites de menta verde, hierbabuena, pirola, sasafras, clavo, salvia, eucalipto, mejorana,
25 canela, limón, lima, toronja y naranja. También son útiles tales químicos como mentol, carbona y anetole. De estos, los mas comúnmente empleados son los aceites de hierbabuena y menta verde.

30 El agente que da sabor es incorporado en la concentración oral 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.

Varios otros materiales pueden ser
5 incorporados en el dentífrico y en las composiciones de
enjuague bucal de esta invención, incluyendo
desensibilizantes, tal como nitrato de potasio; agentes
blanqueadores tal como peróxido de hidrógeno, peróxido de
calcio y peróxido de urea, preservativos, siliconas y
10 compuestos de clorofila. Estos aditivos cuando están
presentes son incorporados en las composiciones orales de
la presente invención en cantidades las cuales no afectan
en forma esencialmente adversa las propiedades y
características deseadas.

15

Preparación de las Composiciones Orales

Para preparar un dentífrico de la presente
invención, generalmente los humectantes tal como la
20 glicerina, el sorbitol son dispersados en el agua en una
mezcladora convencional bajo agitación. Dentro de la
dispersión son agregados los espesadores orgánicos tal como
la goma xantano; cualquier policarboxilato aniónico y
sales, tal como los agentes en contra de las caries de
25 fluoruro de sodio, agentes amortiguadores de pH tal como
sales de fosfato de sodio y agentes reductores tales como
sales de bisulfito, agentes en contra del sarro, tal como
el pirofosfato tetrasódico, el tripolifosfato sódico y
cualquier endulzadores. La mezcla resultante es agitada
30 hasta que es formada una fase de gel homogénea. En la fase
de gel homogénea son agregados un pigmento tal como TiO_2 , y

cualquier ácido o base requerido para ajustar el pH en el rango de 6.4 a 7.3. Estos ingredientes son mezclados hasta que es obtenida una fase homogénea. Después es agregada y mezclada una dispersión en agua de los compuestos de enzima y ciclodextrina y un humectante tal como el polietilenglicol con la fase homogénea. Esta mezcla es entonces transferida a una mezcladora de alta velocidad/vacío en donde el espesador y los ingredientes surfactantes son agregados a la mezcla. Después el abrasivo es agregado. Cualquier agente antibacterial insoluble en agua tal como Triclosan es solubilizado en los aceites de sabor para ser incluido en la composición y la solución es agregada junto con los surfactantes a la mezcla, la cual es entonces combinada a alta velocidad por de desde 5 a 30 minutos, bajo vacío de desde alrededor de 20 a 500 milímetros de Hg, preferiblemente alrededor de 30 milímetros de Hg. El producto resultante es en cada caso un producto de gel o pasta extrudida, semisólido y homogéneo.

En el aspecto de la presente invención en donde la composición oral es esencialmente líquida en carácter tal como un enjuague bucal o lavado bucal, el vehículo es típicamente una mezcla de alcohol y agua. Generalmente, la relación de peso de agua a alcohol está en el rango de desde alrededor de 3:1 a 10:1 y preferiblemente de alrededor de 4:1 a 6:1. El alcohol es un alcohol no tóxico tal como etanol o isopropanol. Un humectante tal como la glicerina, el sorbitol o un alquilenglicol tal como el polietilenglicol o el propilenglicol pueden estar presentes en una cantidad de desde alrededor de 10 a 30% por peso. Los enjuagues bucales típicamente contienen

L
X 45

alrededor de 50 a 85% por peso de agua a alrededor de 0 a 20% por peso de un alcohol no tóxico y alrededor de 10 a 40% por peso del humectante. Los espesadores tal como los Pluronic pueden estar presentes a una concentración de 5 alrededor de 1.0 a alrededor de 3.0% por peso, la ciclodextrina a una concentración de alrededor de 0.1 a alrededor de 1.0% por peso y la enzima presente en el enjuague bucal a una concentración de alrededor de 0.02 a 0.2% por peso y un ingrediente de sabor de alrededor de 0.3 10 a alrededor de 1.0% por peso.

En la preparación de un enjuague bucal, la combinación de ciclodextrina/enzima es dispersada en una mezcla de ingredientes, por ejemplo alcohol, humectantes, 15 surfactantes y sabor son entonces agregados y mezclados. Los ingredientes son entonces combinados bajo vacío por alrededor de 15-30 minutos. El producto de enjuague bucal resultante es entonces empacado.

20 Los siguientes ejemplos además describen y demuestran las incorporaciones preferidas dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos se dan solamente por ilustración y no deben ser considerados como una limitación de esta invención ya que son posibles muchas 25 variaciones de la misma sin departir de su espíritu y alcance.

Ejemplo 1

30 Se ha determinado que las β -ciclodextrinas pueden incorporar especies no polares hidrofóbicas en su

46

cavidad para formar complejos insolubles mediante el tratar una solución de agua/PEG-600/enzima durante la preparación de la composición oral en donde, las impurezas del polvo de enzima pueden ser secuestradas y removidas de la solución de manera que la naturaleza altamente insoluble del complejo desfavorece la división de la impureza hidrofóbica en la fase líquida de la composición significativamente reduciendo su impacto negativo sobre el sabor y produce aroma.

10

Para demostrar el complejamiento de ciclodextrina en la enzima papaína 5 gramos de la enzima fueron disueltos en 95 mililitros de agua. La β -ciclodextrina (β -CD) fue agregada a una proporción por peso de 4/1 β -ciclodextrina a la enzima. El análisis del espacio superior de esta solución reveló la presencia de varias impurezas las cuales fueron identificadas como un sulfuro carbonilo, acetona, metiletil cetona, dimetil sulfuro, bisulfuro de carbón y óxido de mesitilo todas las cuales impactaron negativamente las propiedades organolépticas de la composición para el cuidado oral.

Los datos cualitativos para estas impurezas (arriba) fueron obtenidos del análisis de Static Headspace Solid Phase Microextraction (HS-SPME) GC/MS. La cuantificación de los volátiles de sulfuro fue determinada por cromatografía de gas de espacio superior-detección fotométrica de flama (HS-GC/FPD) un análisis que se enfocó sobre la evaluación de la intensidad de dos impurezas, sulfuro de hidrógeno, y sulfuro de dimetilo. Los resultados

X
47

de HS-SPME GC/MS están registrados en la tabla 1. Para propósitos de comparación, el procedimiento del ejemplo 1 fue repetido excepto porque la β -ciclodextrina no fue incluida en la solución de prueba. Los resultados de HS-
5 SPME GC/MS también están registrados en la tabla 1 dada abajo.

TABLA 1: Reducción de impurezas encontradas en el espacio superior de las composiciones de dentífrico que tienen enzimas con y sin β -ciclodextrina como se midió por el análisis HS-SPME GM/MZ				
Tiempo de retención	Compuesto de impureza	Área pico* (β -CD ausente)	Área pico (β -CD/papaína)	% reducción de
1.69	Acetona	475,825	11,842	97
1.97	2-butanona	33,237	6,638	80
3.15	Sulfuro de dimetil	76,891	22,367	71
3.84	Óxido de mesitilo	72,855	0	100

*Área pico es el área integrada bajo el pico
10 y es proporcional a la concentración del compuesto.

Los resultados registrados en la tabla 1 demuestran la reducción significativa en las impurezas de mal olor derivadas de enzimas tal como la papaína cuando el
15 compuesto de ciclodextrina es usado en combinación con el ingrediente de enzima.

Ejemplo II

20 Fue preparada una serie de composiciones de pasta dental que contienen enzima de papaína en la cual el sistema de enzima de papaína/ β -ciclodextrina fue

48

incorporado. Los compuestos los cuales son ilustrativos de la presente invención fueron designados composiciones B y D. La β -ciclodextrina fue incorporada en las composiciones B y D durante el mezclado previo de la enzima con PEG-600 y agua a una concentración de 2% por peso o a una proporción por peso de 4/1 de β -ciclodextrina/enzima. El tiempo de mezclado para la solución de β -ciclodextrina/enzima fue de 10 minutos. La combinación de β -ciclodextrina/enzima fue entonces incorporada en la composición dentífrica como el último paso. Los ingredientes de las composiciones B y D, enlistados en la tabla II dada abajo.

Para propósitos de comparación, el procedimiento del ejemplo II fue repetido excepto que por que la β -ciclodextrina no fue incluida en las composiciones. Estas composiciones de pasta de dientes comparativas, designadas en las composiciones A y C, y otros ingredientes también estas listadas en la tabla II dada abajo.

TABLA II

Ingredientes	A	B	C	D
Agua	16.0	16.0	16.0	16.0
Laponita	0.7	0.7	0.70	0.70
Glicerina	20.0	20.0	20.0	20.0
Tripolifosfato de sodio	3.0	3.0	3.0	3.0
Pirofosfato trisódico	2.0	2.0	2.0	2.0
Goma xantano	0.50	0.50	0.50	0.50
Fosfato monobásico sódico	0.03	0.03	0.03	0.03

49

Fosfato dibásico sódico	0.20	0.20	0.20	0.20
Bisulfito sódico	0.10	0.10	0.10	0.10
Sacarina de sodio	0.40	0.40	0.40	0.40
Monofluorofosfato Na	0.76	0.76	0.76	0.76
Sorbitol	21.235	19.235	19.735	17.735
Silodent XW A 650	20.0	20.0	20.0	20.0
Zeodent 115	5.0	5.0	5.0	5.0
Zeodent 165	2.0	2.0	2.0	2.0
Dióxido de Titanio	0.4	0.4	0.4	0.4
Polisorbato 20	2.0	2.0	2.0	2.0
Tegobetaina	2.0	2.0	2.0	2.0
PEG-600	3.0	3.0	3.0	3.0
PEO-Poliox	0.075	0.075	0.075	0.075
Papaína	0.50	0.50	0.50	0.50
Glucoamilasa	0.10	0.10	0.10	0.10
β-ciclodextrina	---	2.0	---	2.0
Pluronic	---	---	1.50	1.50

Para determinar la eficacia de la β-ciclodextrina para reducir el sulfuro que contiene impurezas presentes en la enzima de papaína y su efecto sobre el sabor del dentífrico, y las composiciones A-D fueron añejadas a la temperatura ambiente por 8 semanas antes del análisis cuantitativo HS-GC/FPD. El análisis uso 3.0 gramos de pasta dental que se equilibró a 40°C por 4 días. Aproximadamente 25 mililitros de gas de espacio superior fueron jalados desde la muestra y se analizaron. Los resultados del análisis de las pastas dentales están mostrados en la tabla III dada abajo.

TABLA III: Reducción en compuestos de sulfuro en dentífricos que contienen enzima como se midieron por el espacio superior				
Dentífrico	Pico *1 (H ₂ S) (ppb)	Pico 2 (DMS) (ppb)	Sulfuro total Conc. (ppb)	% de reducción
A	174	110	285	--
B	148	0	148	48.1
C	150	207	357	--
D	122	0	122	62.8

*pico medido sobre la cromatografía como una función del tiempo de retención/elusión. Los compuestos individuales exhiben tiempos de retención/elusión únicos de la columna de cromatografía.

Los resultados registrados en la tabla III muestran una reducción significativa en las impurezas que contienen sulfuro para las composiciones de pasta dental que contienen papaína en las cuales β -ciclodextrina está presente (composiciones B, D) cuando se comparan a composiciones similares (A, C) en las cuales la β -ciclodextrina estuvo ausente. La remoción de las especies impuras de las composiciones de pasta dental B y D se traduce en una mejora en los atributos de sabor de producto global del uso de la pasta dental por los consumidores.

Ejemplo III

20

Las composiciones B y D del Ejemplo II fueron evaluadas cualitativamente por saboreadores entrenados

51

respecto de notas que imparten impureza de tipo de
caldo/carne derivados de la presencia de papaína en las
composiciones. Los hallazgos organolépticos de los expertos
en sabor registrados en la tabla IV demuestran una mejora
5 significativa en los atributos de sabor del producto, mas
notablemente una reducción significativa en las notas
carnosas introducidas en las impurezas en la base de
sulfuro en la papaína con respecto a las composiciones
comparativas A, C en las cuales no está presente la β -
10 ciclodextrina.

**TABLA IV: Evaluación de saboreador de dentífricos que
contienen enzima con y sin β -ciclodextrina**

Dentífrico	Reducción en notas de carne/caldo
A	--
B	Si (vs. Dentífrico A)
C	--
D	Si (vs. Dentífrico C)

15 Los resultados en la tabla IV confirman la
mejora en las cualidades organolépticas proporcionadas por
una reducción significativa en las impurezas a base de
sulfuro introducidas por la enzima de papaína utilizando el
20 complejo de β -ciclodextrina con la ventaja inherente de una
concentración de sabor menor necesaria para enmascarar los
atributos de sabor negativos de las impurezas.

52

REIVINDICACIONES

1. Una composición para el cuidado oral que tiene propiedades lipofílicas de higiene oral mejoradas la
5 cual comprenden un vehículo oralmente aceptable que contiene una combinación de una enzima y un compuesto de ciclodextrina.

2. La composición tal y como se reivindica en
10 la cláusula 1, caracterizada porque la enzima es una enzima proteolítica.

3. La composición tal y como se reivindica en la cláusula 2, caracterizada porque la enzima proteolítica
15 es papaína.

4. La composición tal y como se reivindica en la cláusula 3, caracterizada porque la papaína esta presente en la composición a una concentración de alrededor
20 de 0.1 a alrededor de 5.0% por peso de la composición.

5. La composición tal y como se reivindica en la cláusula 1, caracterizada porque la ciclodextrina es β -ciclodextrina.

25

6. La composición tal y como se reivindica en la cláusula 1, caracterizada porque la ciclodextrina esta presente en la composición oral a una concentración de alrededor de 0.1 a 5.0% por peso.

30

7. La composición tal y como se reivindica en

la cláusula 1, caracterizada porque la proporción por peso del compuesto de ciclodextrina a la enzima presente en la composición es de 4:1.

5 8. Un método para efectuar propiedades de higiene oral mejoradas y lipofílicas en la composición oral el cual comprende el preparar una composición compuesta de un vehículo oralmente aceptable que contienen una combinación de una enzima y una ciclodextrina y entonces
10 aplicar la composición a la cavidad oral.

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

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

20 11. El método tal y como se reivindica en la cláusula 10, caracterizado porque la papaína esta presente en la composición a una concentración de alrededor de 0.1 a alrededor de 5.0% por peso de la composición.

25 12. El método tal y como se reivindica en la cláusula 8, caracterizado porque la ciclodextrina es β -ciclodextrina.

30 13. El método tal y como se reivindica en la cláusula 8, caracterizado porque la ciclodextrina esta presente en la composición oral a una concentración de 0.1

54

a 5.0% por peso.

14. El método tal y como se reivindica en la
cláusula 8, caracterizado porque la proporción por peso del
5 compuesto de ciclodextrina al compuesto de enzima presente
en la composición es de 4:1.

15. El método tal y como se reivindica en la
cláusula 8, caracterizado porque la enzima es incorporada
10 en la composición como una dispersión acuosa de una
ciclodextrina y de una enzima.

15

R E S U M E N

20

Una composición para el cuidado oral que
tiene propiedades lipofílicas y de higiene oral mejoradas
la cual comprende un vehículo oralmente aceptable que
contiene una combinación de una enzima y una ciclodextrina.

25

30

PATENT COOPERATION TREATY



From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

PARK, Ellen K.
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY
909 River Road
P.O. Box 1343
Piscataway, New Jersey 08855-1343
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

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

55

Date of mailing
(day/month/year)

01.07.2004

Applicant's or agent's file reference
IR 6800-00

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US 03/22117

International filing date (day/month/year)
16.07.2003

Priority date (day/month/year)
25.07.2002

Applicant
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

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

4. REMINDER

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

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

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

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

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Hannieder-Kreuzer, K
Tel. +49 89 2399-8081



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

[Handwritten signature]
56

Applicant's or agent's file reference IR 6800-00		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA16)
International application No. PCT/US 03/22117	International filing date (day/month/year) 16.07.2003	Priority date (day/month/year) 25.07.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K7/16		
Applicant COLGATE-PALMOLIVE COMPANY		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

 These annexes consist of a total of 2 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:
 - I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 19.02.2004	Date of completion of this report 01.07.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Vayssié, S Telephone No. +49 89 2399-8635 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/22117**

57

I. Basis of the report

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

Description, Pages

1-15 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 filed with telefax on 17.06.2004

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

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

6. Additional observations, if necessary:

58

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/22117**

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 8-15

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-15
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-15
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-7
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Section III

Claims 8-15 relate to a method for prophylactic treatment of the human or animal body and the corresponding subject-matter is therefore considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67(1)(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to industrial applicability of this claimed subject-matter (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Section V

a) Documents of the State of the Art

Reference is made to the following documents:

- D1: DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1977-44403Y XP002259481 & JP 05 205338 A (DAIICHI KOGYO SEIYAKU CO LTD), 11 May 1977 (1977-05-11)
D2: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 410 (C-540), 28 October 1988 (1988-10-28) & JP 63 150217 A (KIYUUSHIN SEIYAKU KK), 22 June 1988 (1988-06-22)
D3: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 015, no. 500 (C-0895), 18 December 1991 (1991-12-18) & JP 03 220117 A (MORISHITA JINTAN KK), 27 September 1991 (1991-09-27)
D4: WO 01 26617 A (GOLZ BERNER KARIN ;ZASTROW LEONHARD (MC); COTY BV (NL)) 19 April 2001 (2001-04-19)
D5: DE 100 59 105 A (HENKEL KGAA) 6 June 2002 (2002-06-06)
D6: SINGH M ET AL: 'Biotechnological applications of cyclodextrins' BIOTECHNOLOGY ADVANCES, ELSEVIER PUBLISHING, BARKING, GB, vol. 20, no. 5-6, December 2002 (2002-12), pages 341-359, XP004395521 ISSN: 0734-9750
D7: EP-A-1 284 286 (HAYASHIBARA BIOCHEM LAB) 19 February 2003 (2003-02-19)

Certain published documents (Rule 70.10):

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
D6	2002	-	-
D7	29.11.01	22.05.01	22.05.00

Although D6-D7 do not constitute prior art within the meaning of Rule 64.1(b) PCT, they appear to disclose all the technical features of Claims 1-15 (the relevant passages have already been indicated on the Search Report by the present Substantive Examiner acting as a Search Examiner).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US 03/22117

60

b) Industrial Applicability

Claims 1-7 fulfill the requirements of Article 33(4) PCT.

For the assessment of the claim(s) addressed to in Section III on the question whether the subject-matter is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

c) Novelty and Inventive Step

Claims 1-15

The present invention does not meet the requirements of Article 33(2) PCT, because the subject-matter of Claims 1 and 8 is not new. See:

D1-D5: the relevant passages have already been indicated on the Search Report by the present Substantive Examiner acting as a Search Examiner

Note: While the applicant's observations submitted with the amended claims have been considered, the previously expressed opinion is nevertheless maintained for the following reasons:

- the Applicant bases his argumentation on an allegedly novel use or function (malodor absorbing properties) of a known combination (cyclodextrine + enzyme); as the known combination is in a form in which it is in fact suitable for the stated use, even if it were not described for that use and if the person skilled in the art were not aware of this use, it deprives the product claim from novelty (Guidelines, C-III 4.8). If the Applicant wishes to protect the (allegedly) novel use of the known combination, he should rather file use claims. Furthermore, it is to be noted that product Claim 1 now attempts to define the invention by a result to be achieved (malodor absorbing properties; formation of insoluble complex) and not by the technical features (nature of cyclodextrine / enzyme) providing this result (see PCT-Guidelines C-III, 4.7), which is contrary to Rule 6.3(a) PCT.

17-06-2004

US0322117

JUN 17 2004 3:50 PM FR COLGATE PATENT DEPT 878 7660 TO EPO - MUNICH

P.0661

CLAIMS

What is claimed is:

1. An oral care composition having enhanced organoleptic properties which composition comprises an orally acceptable aqueous vehicle containing a combination of a natural enzyme and a cyclodextrin compound forms an insoluble complex with malodor producing impurities present in the enzyme, wherein impurities which adversely impact consumer sensorial perceptions are significantly reduced.
2. The composition of claim 1 wherein the enzyme is a proteolytic enzyme.
3. The composition of claim 2 wherein the proteolytic enzyme is papain.
4. The composition of claim 3 wherein the papain is present in the composition at a concentration of about 0.1 to about 5.0% by weight of the composition.
5. The composition of claim 1 wherein the cyclodextrin is β -cyclodextrin.
6. The composition of claim 1 wherein the cyclodextrin is present in the oral composition at a concentration of about 0.1 to 5.0% by weight.
7. The composition of claim 1 wherein the weight ratio of cyclodextrin compound to enzyme present in the composition is 4:1.
8. A method for effecting enhanced organoleptic properties in an oral composition containing natural enzymes which comprises preparing a composition comprised of an orally acceptable aqueous vehicle containing a combination of a natural enzyme and a cyclodextrin which forms an insoluble complex with malodor producing impurities present in the enzyme which impurities adversely impact consumer sensorial perceptions and then applying the composition to the oral cavity whereby significant enhanced taste improvement is obtained.
9. The method of claim 8 wherein the enzyme is a proteolytic enzyme
10. The method of claim 8 wherein proteolytic enzyme is papain
11. The method of claim 10 wherein the papain is present in the composition at a concentration of about 0.1 to about 5.0% by weight of the composition.

Empf.zeit:17/06/2004 21:59

AMENDED SHEET

:317 P.006

17-06-2004

JUN 17 2004 3:50 PM FR COLGATE PATENT DEPT 878 7668 TO EPO - MUNICH

USC 2217

62

12. The method of claim 8 wherein the cyclodextrin is β -cyclodextrin.
13. The method of claim 8 wherein the cyclodextrin is present in the oral composition at a concentration of 0.1 to 5.0% by weight.
14. The method of claim 8 wherein the weight ratio of cyclodextrin compound to enzyme compound present in the composition is 4:1.
15. The method of claim 8 wherein the enzyme is incorporated in the composition as an aqueous dispersion of a cyclodextrin and an enzyme.

Empf.zeit:17/06/2004 21:59

AMENDED SHEET

:317 P.007

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

63

Remitente:

OFICINA ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

A:

PARK, Ellen, K.
Colgate-Palmolive Company
909 River Road
P. O. Box 1343
Piscataway, NJ 08855-1343
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

PCT

NOTIFICACION DE TRANSMISION DEL INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Regla 71.1 PCT)

Fecha de envío
(Día/Mes/Año)

01.07.2004

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado

IR 6800-00

COMUNICACIÓN IMPORTANTE

No. de Solicitud Internacional

PCT/US 03/22117

Fecha Internacional de Presentación
(día/mes/año)

16.07.2003

Fecha de Prioridad (día/mes/año)

25.07.2002

Solicitante

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

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

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

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

4. RECORDATORIO

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

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

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

Nombre y dirección postal de la autoridad que realiza el examen preliminar internacional:

Oficina Europea de Patentes
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523565 empu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Empleado Autorizado

Hanrieder-Kreuzer, K
Teléfono No. +49 89 2399-8081

TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado IR 6800-00	PROCEDIMIENTO POSTERIOR	Véase comunicación sobre el envío del informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)
No. Solicitud Internacional PCT/US 03/22117	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 16.07.2003	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 25.07.2002
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC A61K 7/16		
Solicitante COLGATE-PALMOLIVE COMPANY		

1. Este informe de examen preliminar internacional fue elaborado por la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante según Artículo 36.
2. Este INFORME comprende un total de 5 hojas, inclusive esta portada
- ☐ Además se adjuntan ANEXOS al informe; en este caso se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos, que se modificaron y que sirven de base a este informe, y/o hojas con correcciones efectuadas por esta oficina (véase Regla 70.16 y Sección 607 de las instrucciones administrativas al PCT).

Estos anexos comprenden en total de 2 hojas.

3. Este informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos:

- I ☒ Base del Informe
- II ☐ Prioridad
- III ☒ Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial
- IV ☐ Uniformidad deficiente de la invención
- V ☒ Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración
- VI ☐ Ciertos documentos enumerados
- VII ☐ Ciertas deficiencias del registro internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 19.02.2004	Fecha de la preparación de este informe 01.07.2004
Nombre y dirección postal de la autoridad que realiza el examen preliminar internacional: Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 empu d Fax: +49 89 2399 – 4465	Empleado Autorizado Vayssié, S Teléfono No. +49 89 2399 – 8635

65

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/US 03/22117

I. Base para este informe.

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 se referencian en éste informe como "entregadas originalmente" y nos anexadas a este informe ya que no contienen enmendaduras (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas

1 – 15 como se entregaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1 – 15 Como se entregaron con el telefax del 17.06.2004

2. Respecto al idioma, todos los elementos anteriormente marcados estaban disponibles o fueron suministrados a esta oficina en el idioma en el que se entregó la solicitud internacional, a menos que se diga lo contrario en este punto. Estos elementos estaban disponibles o fueron entregados a esta oficina en el siguiente idioma _____ los cuales son

- ☐ El idioma de la traducción entregada para propósitos de la búsqueda internacional (Regla 23.1 (b)).
- ☐ El idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3 (b)).
- ☐ El idioma de la traducción entregada para propósitos del examen preliminar internacional (bajo las Reglas 55.2 y/o 55.3

3. respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o aminoácidos divulgados en esta solicitud internacional, el examen preliminar internacional se realizó sobre la base de la secuencia:

- ☐ contenida en la solicitud en forma impresa
- ☐ entregada junto con la solicitud internacional en una forma legible en un computador
- ☐ suministrada subsiguientemente a esta oficina de forma escrita
- ☐ suministrada subsiguientemente a esta oficina en forma legible en un computador
- ☐ la declaración que la secuencia escrita suministrada no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional como se entregó ha sido suministrada
- ☐ La declaración que la información registrada en la forma legible a computador es idéntica a la secuencia escrita ha sido suministrada.

4. ☐ Las correcciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos:
- ☐ los dibujos, hojas:

5. ☐ Este informe ha sido admitido como si (algunas de) las enmendaduras no hubieran sido hechas, ya que se considera que estas van más allá de la divulgación preliminar, como se indica el Apartado Suplementario (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas enmiendas debe ser referenciada bajo el asunto 1 y anexada a este informe.)

6. Observaciones adicionales, de ser necesarias:

INFORME DEL EXAMEN

PRELIMINAR INTERNACIONAL:

No de Solicitud Internacional

PCT/US 03/22117

66

III. Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial

1. La pregunta si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucra nivel inventivo (para no ser obvia) o es industrialmente aplicable no ha sido examinada respecto a:
- ☐ toda la solicitud internacional,
 - ☒ las reivindicaciones No. 8-15
- porque:
- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones se relacionan con la siguiente materia la cual no requiere un examen preliminar internacional (especifique):
ver hoja aparte
 - ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares debajo*) o dichas reivindicaciones son tan poco claras que nos es posible formar una opinión significativa (*especifique*):
 - ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no es posible formarse una opinión significativa.
 - ☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones.
- 2 No se puede llevar a cabo un examen preliminar significativo debido a la falla del listado de nucleótidos y/o aminoácidos en cumplir con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:
- ☐ la forma escrita no ha sido proporcionada o no cumple con el estándar.
 - ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionada o no cumple con el estándar.

V. Declaración concluyente bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, el nivel inventivo o la aplicabilidad industrial; las citas y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones	
	No:	Reivindicaciones	1 - 15
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones	
	No:	Reivindicaciones	1 - 15
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1 - 7
	No:	Reivindicaciones	

2. CITAS Y EXPLICACIONES

Ver hoja aparte

67

Sección III

Las reivindicaciones 8-15 se relacionan con un método de tratamiento profiláctico del cuerpo humano o animal y la materia correspondiente es considerada por esta autoridad como cobijada por las condiciones de la Regla 67(1)(iv) del PCT. En consecuencia, no se formulara opinión alguna respecto a la aplicabilidad industrial de la materia reivindicada (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

Sección V

a) Documentos del Estado del Arte

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: DATABASE WPI Derwert Publications Ltd., Londres, GB; AN 1977-44403Y XP002259481 & JP 05 205338 A (DAIICHI KOGYO SEIYAKU CO LTD), 11 de Mayo de 1977 (1977-05-11)
- D2: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, vol. 012, no. 410 (C-540), 28 de Octubre de 1988 (1988-10-28) & JP 63 150217 A (KIYUUSHIN SEIYAKU KK), 22 de Junio de 1988 (1988-06-22)
- D3: PATENT ABSTRACT OF JAPAN vol. 015m no. 500 (C-0895), 18 de Diciembre de 1991 (1991-12-18) & JP 03 220117 A (MORISHITA JINTAN KK), 27 de Septiembre de 1991 (1991-09-27)
- D4: WO 01 26617 A (GOLZ BERNER KARIN; ZASTROW LEONHARD (MC); COTY BV (NL)) 19 de Abril de 2001 (2001-04-19)
- D5: DE 100 59 105 A (HENKEL KGAA) 6 de Junio de 2002 (2002-06-06)
- D6: SINGH M Y COLABORADORES: "Biotechnological applications of cyclodextrins" BIOTECHNOLOGY ADVANCES, ELSEVIER PUBLISHING, BARKING, GB, vol. 20, no. 5-6, Diciembre de 2002 (2002-12), páginas 341-359, XP004395521 ISSN: 0734-9750.
- D7: EP.A.1 284 286 (HAYASHIBARA BIOCHEM LAB) 19 de Febrero de 2003 (2003-02-19).

Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

Solicitud No.	Fecha de Publicación	Fecha de presentación	Fecha de prioridad (reivindicación válida)
Patente No.	(día/mes/año)	(día/mes/año)	(día/mes/año)
D6	2002	-	-
D7	29.11.01	22.05.01	22.05.00

Aunque D6-D7 no constituyen el arte previo dentro del significado de la Regla 64.1(b) del PCT, parecen divulgar todas las características técnicas de las Reivindicaciones 1-15 (las páginas relevantes ya han sido indicadas en el Informe de Búsqueda por el actual Examinador Sustantivo actuando como Examinador de Búsqueda).

b) Aplicabilidad Industrial

Las reivindicaciones 1- 7 cumplen los requisitos del Artículo 33(4) del PCT.

Para la evaluación de la(s) reivindicación(es) dirijase en la Sección III sobre la pregunta si la materia es aplicable industrialmente, no existe criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La OEP, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia de las reivindicaciones hacia el uso del compuesto en un tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido por un primer uso en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

c) Novedad Y Nivel Inventivo**Reivindicaciones 1-15**

La presente invención no cumple los requerimientos del Artículo 33(2) del PCT, porque la materia de las Reivindicaciones 1 y 8 no es nueva. Ver:

D1-D5: los pasajes relevantes ya han sido indicados en el Informe de Búsqueda por el actual Examinador Sustantivo actuando como Examinador de Búsqueda.

Nota: Mientras que las observaciones del solicitante presentadas con las reivindicaciones corregidas han sido tenidas en consideración, la opinión expresada previamente se mantiene por las siguientes razones:

- El Solicitante basa sus argumentos en un supuesto uso o función novedosa (propiedades de absorción del mal olor) de una combinación conocida (ciclodextrina + enzima); ya que la combinación conocida se encuentra en una forma en la cual es de hecho apropiada para el uso declarado, incluso si no fuera descrita para ese uso y la persona con habilidad en el arte no estuviera al tanto de este uso, este le quita novedad a las reivindicaciones de producto (Lineamientos, C-III 4.8). Si el Solicitante desea proteger el (supuesto) uso novedoso de la combinación conocida, debería más bien presentar reivindicaciones de uso. Además, se debe anotar que la reivindicación de producto 1 ahora intenta definir la invención por el resultado a conseguir (propiedades de absorción del mal olor; formación de un complejo insoluble) y no por las características técnicas (naturaleza de la ciclodextrina/enzima) que proporcionan estos resultados (ver Lineamientos del PCT C-III, 4.7), lo cual va en contra de la Regla 6.3(a) del PCT.

REIVINDICACIONES

69

Lo que se reivindica es:

1. Una composición para el cuidado oral que tiene propiedades organolépticas mejorada la cual comprende un vehículo acuoso oralmente aceptable que contiene una combinación de una enzima natural y un compuesto de ciclodextrina forma un complejo insoluble con la impurazas que producen mal olor presentes en la enzima, en donde las impurezas que impactan adversamente las percepciones sensoriales del consumidor son reducidas significativamente.
2. La composición de la reivindicación 1 en donde la enzima es una enzima proteolítica.
3. La composición de la reivindicación 2 en donde la enzima proteolítica es papaína.
4. La composición de la reivindicación 3 en donde la papaína esta presente en la composición a una concentración de alrededor de 0.1 hasta alrededor de 5.0% en peso.
5. La composición de la reivindicación 1 en donde la ciclodextrina es β -ciclodextrina.
6. La composición de la reivindicación 1 en donde la ciclodextrina está presente en la composición oral de alrededor de 0.1 a 5.0% en peso.
7. La composición de la reivindicación 1 en donde la proporción de peso de compuesto de ciclodextrina a enzima presente en la composición es 4:1.
8. Un método para efectuar propiedades organolépticas mejoradas en una composición oral que contiene enzimas naturales el cual comprende preparar una composición que comprende un vehículo acuoso oralmente aceptable que contiene una combinación de una enzima natural y una ciclodextrina la cual forma un complejo insoluble con impurezas que producen mal olor presentes en la enzima las cuales impactan adversamente las percepciones sensoriales del consumidor y luego aplicar la composición a la cavidad oral por lo cual se obtiene una mejora en el aumento del sabor.
9. El método de la reivindicación 8 en donde la enzima es una enzima proteolítica.
10. El método de la reivindicación 8 en donde la enzima proteolítica es papaína.
11. El método de la reivindicación 10 en donde la papaína esta presente en la composición a una concentración de alrededor de 0.1 hasta alrededor de 5.0% en peso.

70

12. La composición de la reivindicación 1 en donde la ciclodextrina es β -ciclodextrina.
13. La composición de la reivindicación 1 en donde la ciclodextrina está presente en la composición oral de alrededor de 0.1 a 5.0% en peso.
14. La composición de la reivindicación 1 en donde la proporción de peso de compuesto de ciclodextrina a enzima presente en la composición es 4:1.
15. El método de la reivindicación 8 en donde la enzima es incorporada en la composición como una dispersión acuosa de una ciclodextrina y una enzima.

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

71

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

This public document

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

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

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

Certified

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

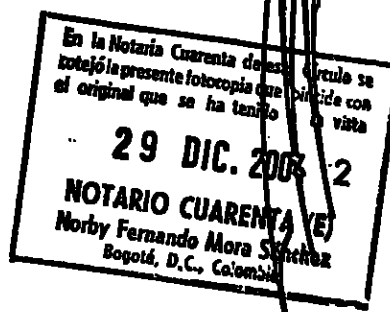
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. NYC-9786540B

9. Seal/Stamp 10. Signature



Aqil M. Qureshi
Special Deputy Secretary of State



Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

72

Yo (nosotros)

I (We)

domiciliado(s) en

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

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

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

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

Este poder comprende la facultad de ratificar o
confirmar en mi (nuestro) nombre, o a la orden de
como la facultad de desistir, transigir, comprometer,
la de sustituirlo en todo o en parte y revocar
sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO
CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
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
and compromise on my (our) behalf, and
to substitute this power in whole or in part, and to
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

day of 200

Firma

Signature

Nombre

Name

SCOTT E THOMPSON

73



252373

Form 1

State of New York
County of New York

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

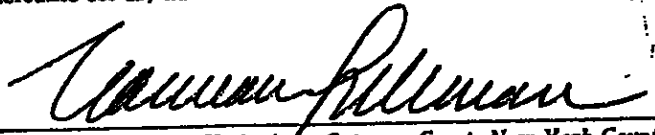
Rosie S. Dizon

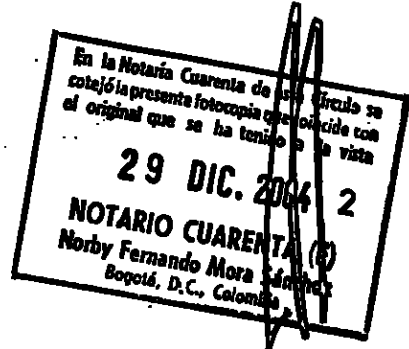
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his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

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

OCT 30 2001

FEE PAID \$3.00


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



RECEIVED
NOTARY PUBLIC
NORBY FERNANDO MORA SANCHEZ
BOGOTA, D.C., COLOMBIA

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de personalmente compareció ante mí

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

de

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

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

Estado de con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de , comparecieron 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)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

On this OCT 29 2001 day of personally appeared before me

SCOTT E THOMPSON

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.

Notary Public

ROSIE S. DIZON

Notary Public, State of New York

No. 31-494117

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

On this OCT 29 2001 day 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.

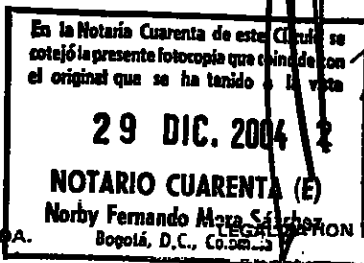
Notary Public (Seal)

ROSIE S. DIZON

Notary Public, State of New York

No. 31-494117

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



75

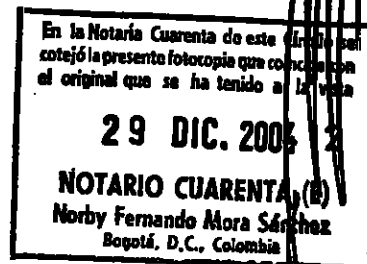
APOSTILLE

(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



76

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

Certificado Notarial

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

252373

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

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

Rosie S. Dizon

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

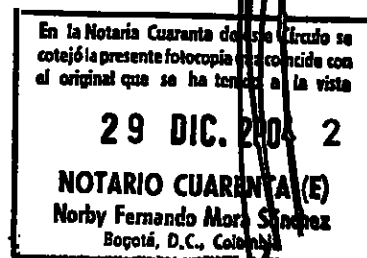
COMO TESTIGO DE LO MISMO, he fijado al presente mi firma t mi sello oficial este

30 de Octubre de 2001

TARIFA PAGADA \$3.00

(Firma)

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





GAVIRIA

37

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURIA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCION

Indicativo 5562241
Serial

Datos de la oficina de registro							
Clase de oficina	Registraduria	Notaria	X	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policia	Código 9795
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o/o Inspección de Policía							
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C. NOTARIA 32.							

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

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

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

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

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

Fecha de interpelación		Nombre y firma del funcionario que interpele	
Año 2004	Mes 10	Día 02	BLANCA RESTREPO

PADRES: ALFONSO CASTRO		ESPACIO PARA NOTAS	
MERCEDES DUQUE			

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

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:

Claudia M. Nueva

Fecha:



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 79

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
Apoderado
COLGATE – PALMOLIVE COMPANY

Oficio N° 12302

ASUNTO:	Radicación N°	05-10063
	Solicitud internacional	PCT/US2003/022117
	Fecha inicio fase nacional	25/02/2005
	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 la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

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 CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 04 MAR. 2005

202027

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia