



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-104490- -00000-0000

Fecha: 2013-04-24 14:49:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 71

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

**54. TITULO: PRODUCTO DE CUIDADO ORAL Y
METODOS DE USO Y FRABRICACIÓN DE LOS MISMOS**

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 8/34

71. SOLICITANTE: COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

DOMICILIO: New York, Estados Unidos de América

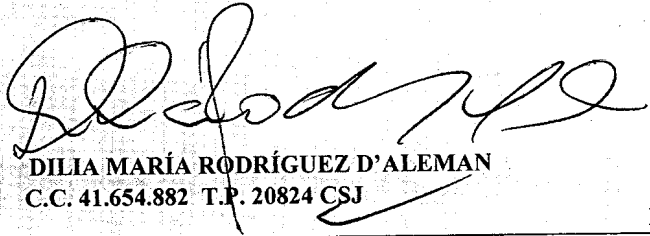
74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-104490- -00000-0000 Fecha: 2013-04-24 14:49:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII Act. 411 PRESENTACION Folios: 71 radicación
--	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2010/056511	Fecha 12 de Noviembre de 2010
Publicación Internacional No.		WO 2012/064338 A1	Fecha 18 de Mayo de 2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
PRODUCTO DE CUIDADO ORAL Y METODOS DE USO Y FRABRICACIÓN DE LOS MISMOS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 8/34		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 300 Park Avenue New York,		No. TELÉFONO:	
CIUDAD: New York 10022,		CORREO ELECTRONICO:	
PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América		LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de América	
7	INVENTOR (ES) VER HOJA INFORMACION COMPLEMENTARIA		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN	CIUDAD	ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
RODRIGUEZ D'ALEMAN		DILIA MARIA	C.C.41.654.882 T.P.20824 CSJ
DIRECCIÓN	Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6	No. TELÉFONO	6181088
CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	notificaciones@clarkemodet.com.co.
PAÍS	Colombia		
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA AAA/MM/DD

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-037708// 13-037710	Fecha 23/04/2013 23/04/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

ANEXO INVENTORES

- 1.) **LEWUS, Catherine**
(22 Union Hill Road Denville, New Jersey 07834, Estados Unidos de América);
- 2.) **SZEWCZYK, Gregory**
(29 Aberdeen Circle Flemington, New Jersey 08822, Estados Unidos de América);
- 3.) **MELLO, Sarita**
(202 Concord Place North Brunswick, New Jersey 08902, Estados Unidos de América);
- 4.) **SMITH-WEBSTER, Kimdra**
(30 Chinkapin Court Williamstown, New Jersey 08094, Estados Unidos de América);
- 5.) **NESTA, Jason**
(30 Boulevard Road Cedar Knolls, New Jersey 07927, Estados Unidos de América);
- 6.) **DILLON, Rensl**
(3 Beth Ann Way Ewing, New Jersey 08638, Estados Unidos de América);
- 7.) **ARVANITIDOU, Evangelia, S.**
(16 Jackson Avenue Princeton, New Jersey 08540, Estados Unidos de América);
- 8.) **CUIULE, Christine**
(2 Ardleigh Court Mount Laurel, New Jersey 08904, Estados Unidos de América).

PRODUCTO DE CUIDADO ORAL Y
METODOS DE USO Y FRABRICACIÓN DE LOS MISMOS

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] Esta invención se relaciona a un enjuague bucal que comprende un aminoácido básico en forma libre o su sal, y un preservativo seleccionado a partir de metilisotiazolinona, bencil alcohol, fenoxietanol, y combinaciones de los mismos, así como a los métodos de uso y de preparación de estas composiciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Debido al alto contenido de agua de los enjuagues bucales, éstos presentan desafíos particulares en la prevención de la contaminación microbiana. Se han propuesto para el uso de cuidado oral la arginina y otros aminoácidos básicos, y se cree de que tienen beneficios significativos en combatir la formación de caries y la sensibilidad dental, pero las formulaciones en un enjuague bucal presencia desafíos especiales como enjuagues bucales ya que la arginina o los aminoácidos básicos, tienden a tener un pH básico, incrementando el potencial para la contaminación microbiana en comparación con las formulaciones ácidas. Más aún, no todos los conservantes son activos a un pH mayor. Algunos conservantes afectan negativamente el sabor o la estética del producto. Mientras que ciertos conservantes tales como el etanol o los parabenos, son conocidos de ser efectivos en un rango del pH, estos conservadores no son adecuados para todos

000003

los productos o para todo los mercados.

[0003] Por lo tanto, existe la necesidad de agentes conservantes mejorados para su uso en los enjuagues bucales que comprenden aminoácidos básicos.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

[0004] Se descubre ahora sorprendentemente que los enjuagues bucales que comprenden un aminoácido básico, tal como la arginina en forma libre o su sal, y un conservante seleccionado a partir de metilisotiazolinona, bencil alcohol, fenoxietanol, y combinaciones de los mismos, son estables y efectivos.

[0005] En una configuración, el enjuague bucal comprende adicionalmente un polímero aniónico y/o pirofosfatos.

[0006] La invención abarca por lo tanto las composiciones de cuidado oral y los métodos de uso de los mismos, que son efectivos en inhibir o reducir la acumulación de la placa, reducir los niveles de ácido (cariogénico) que produce bacterias, la re-mineralización de los dientes y reducir la inhibición o reducción de la gingivitis. La invención también comprende composiciones y métodos para limpiar la cavidad oral y proporciona métodos mejorados que promueven la salud oral y/o la salud sistémica, incluyendo la salud cardiovascular, por ejemplo, mediante la reducción potencial de la infección sistémica mediante los tejidos orales.

[0007] La invención por lo tanto proporciona una composición de enjuague bucal (una Composición de la Invención), que comprende una solución acuosa de

- i. una cantidad efectiva de un aminoácido básico, en forma libre o su sal, por ejemplo, arginina;

000004

- ii. una cantidad efectiva de un preservativo seleccionado a partir de metilisotiazolinona (MIT), bencil alcohol, fenoxietanol, y combinaciones de los mismos.

[0008] Las composiciones de la Invención pueden comprender ingredientes adicionales como por ejemplo, seleccionados a partir de uno o más de agua, tensioactivos, solventes, vitaminas, minerales, polímeros, enzimas, humectantes, espesantes, agentes antimicrobianos adicionales, conservantes adicionales, saborizantes, colorantes y/o combinaciones de los mismos. En particulares configuraciones, la invención puede comprender un agente anti-sarro como por ejemplo un polifosfato, por ejemplo, pirofosfato, tripolifosfato, o hexametafosfato, por ejemplo, en alcalí, por ejemplo, sodio o potasio en la forma de sal y/o pueden comprender un policarboxilato polimérico aniónico sintético, tal como 1:4 a 4:1 co-polímeros de anhídrido o ácido maleico con otro monómero polimerizable etilénicamente no saturado, por ejemplo, un co-polímero de metil vinil éter/anhídrido maleico.

[0009] Las cantidades efectivas para los conservantes en las composiciones de la Invención, separadamente o en combinación, son por ejemplo, como sigue: MIT: menos de 0.05%, por ejemplo, 0.0005 - 0.03%, por ejemplo, 0.001 a 0.01%, bencil alcohol: menos de 0.5%, por ejemplo, 0.05 - 0.25%, por ejemplo, 0.1%; o fenoxietanol: menos de 1%, por ejemplo, 0.1 - 0.7%.

[0010] La invención comprende adicionalmente métodos que comprenden aplicar las composiciones efectivas al ser aplicadas a la cavidad oral, por ejemplo, enjuagando la cavidad oral, opcionalmente en conjunción con el cepillado para (i) reducir o inhibir la formación de la caries dental,

(ii) reducir, reparar o inhibir lesiones pre-cariadas del esmalte, por ejemplo, como las detectadas por la fluorescencia cuantitativa inducida por luz (QLF) o las mediciones eléctricas de las caries (ECM), (iii) reducir o inhibir la desmineralización y promover la re mineralización de los dientes, (iv) reducir la hipersensibilidad de los dientes, (v) reducir o inhibir la gingivitis, (vi) promover la cicatrización de las heridas y cortadas en la boca, (vii) reducir los niveles del ácido que produce bacterias, (viii) para incrementar los niveles relativos de la bacteria arginolítica, (ix) inhibir la formación de la película microbiana en la cavidad oral, (x) aumentar y/o mantener el pH de la placa a niveles de por lo menos pH 5.5 seguido mediante un desafío al azúcar , (xi) reducir la acumulación de la placa, (xii) tratar, aliviar o reducir la resequedad de la boca, (xiii) limpiar los dientes y la cavidad oral (xiv) reducir la erosión, (xv) blanquear los dientes, (xvi) inmunizas los dientes en contra de la bacteria cariogénica; y/o (xvii) promover la salud sistemática, la salud cardiovascular, por ejemplo, mediante la reducción potencial de la infección sistémica mediante los tejidos orales.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0011] La invención proporciona por lo tanto, en una primera configuración, un enjuague bucal (Composición 1.0) que comprende una solución acuosa de

- i. una cantidad efectiva de of un aminoácido básico, en forma libre o su sal;
- ii. una cantidad efectiva de un preservativo seleccionado a

000006

partir de metilisotiazolinona (MIT), bencil alcohol, fenoxietanol, y combinaciones de los mismos;

por ejemplo, algunas de las siguientes composiciones:

- 1.0.1. Composición 1.0 en donde el aminoácido básico es arginina, lisina, serina, citrulina, ornitina, creatina, histidina, ácido diaminobutanoico, ácido diaminopropiónico, sales de los mismos y/o combinaciones de los mismos.
- 1.0.2. Composición 1.0 o 1.0.1 en donde el aminoácido básico tiene la configuración-L.
- 1.0.3. Cualquiera de las composiciones precedentes son proporcionadas en la forma de un di- o tri-péptido que comprende el aminoácido básico, o sales de los mismos.
- 1.0.4. Cualquiera de las composiciones precedentes en donde el aminoácido básico es arginina.
- 1.0.5. Cualquiera de las composiciones precedentes en donde el aminoácido básico es L-arginina.
- 1.0.6. Cualquiera de las composiciones precedentes en donde el aminoácido básico es parcialmente o completamente en forma de sal.
- 1.0.7. Composición 1.0.6 en donde el aminoácido básico es fosfato de arginina.
- 1.0.8. Composición 1.0.6 en donde el aminoácido básico es hidrocloruro de arginina.
- 1.0.9. Composición 1.0.6 en donde el aminoácido básico es bicarbonato de arginina.
- 1.0.10. Cualquiera de las composiciones precedentes en donde el aminoácido básico es ionizado mediante la neutralización con un ácido o una sal de un ácido.

1.0.11. Cualquiera de las composiciones precedentes en donde el aminoácido básico está presente en una cantidad que corresponde a 0.01 a 2%, por ejemplo, 0.1 % por peso a 1 % por peso del peso total de la composición, por ejemplo, 0.8%, el peso del aminoácido básico es calculado como una forma de base libre.

1.0.12. Cualquiera de las composiciones anteriores en donde los preservativos están presentes en cantidades como se indica a continuación:

- i. MIT: menos de 0.05%, por ejemplo, 0.0005 - 0.03%, por ejemplo, 0.001 a 0.01%;
- ii. bencil alcohol: menos de 0.5%, por ejemplo, 0.05 - 0.25%, por ejemplo, 0.1%; y/o
- iii. fenoxietanol: menos de 1%, por ejemplo, 0.1 - 0.7%.

1.0.13. Cualquiera de las composiciones anteriores en donde los conservantes comprenden una combinación de MIT y bencil alcohol.

1.0.14. La composición anterior en donde el preservativo comprende 0.01% MIT y 0.1% bencil alcohol, o en donde el preservativo comprende 0.001% MIT y 0.1% bencil alcohol.

1.0.15. Cualquiera de las composiciones anteriores que comprende adicionalmente un agente anti-sarro por ejemplo polifosfato, por ejemplo, pirofosfato, tripolifosfato, o hexametafosfato, por ejemplo, en forma de sal, por ejemplo, sodio o potasio en forma de sal, por ejemplo, en una cantidad de desde 0.1 - 3%.

1.0.16. La composición anterior en donde el agente anti-sarro es un pirofosfato seleccionado a partir de pirofosfato de

000006

tetra sodio y pirofosfato de tetra potasio y mezclas de los mismos, por ejemplo, en una cantidad suficiente para proporcionar por lo menos 1 % por peso de iones de pirofosfato, 1 - 3 % por peso.

1.0.17. La composición anterior comprende 0.1 a 1% pirofosfato de tetra sodio y 1 - 2% pirofosfato de tetra potasio, por ejemplo, 0.25 - 0.75% pirofosfato de tetra sodio y 1.0 - 1.5% pirofosfato de tetra potasio.

1.0.18. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenden un polímero, por ejemplo, por lo menos un polímero seleccionado a partir de los glicoles de polietileno; policarboxilatos poliméricos aniónicos sintéticos, tal como copolímeros polivinilmetil éter ácido maleico; polisacáridos (por ejemplo, celulosas derivadas, por ejemplo celulosa de carboximetil o gomas polisacáridas, por ejemplo goma de xantana, goma de gellan o goma de carragenina); acrilatos y combinaciones de los mismos.

1.0.19. Cualquiera de las composiciones anteriores comprende un polímero policarboxilato aniónico sintético, por ejemplo, en una cantidad de 1 - 10%, por ejemplo, 2.5 - 7.5%.

1.0.20. La composición anterior en donde el policarboxilato polimérico aniónico sintético es un co-polímero 1:4 a 4:1 de anhídrido maleico o ácido con otro monómero polimerizable etilénicamente no saturado, por ejemplo, metil vinil éter/anhídrido maleico teniendo un peso molecular de (M.W.) de 30,000 a 5,000,000 Dalton, por ejemplo 500kD - 3000kD.

1.0.21. La composición anterior comprende un co-polímero de

metil vinil éter/anhídrido maleico teniendo la estructura general $-\{CH_2-CH(OCH_3)-CH(COOH)-CH(COOH)-\}_n$.

1.0.22. La composición anterior teniendo una viscosidad de CP a 25 °C de 1-3kCP, por ejemplo, 1.7×10^3 CP, y de peso molecular nominal de 500kD - 3000kD, por ejemplo, 1.98×10^6 , por ejemplo en una cantidad por peso de 1-10%, por ejemplo, 5%

1.0.23. Cualquiera de las composiciones anteriores en donde la composición es libre de etanol.

1.0.24. Cualquiera de las composiciones anteriores comprenden adicionalmente una sal de calcio soluble, por ejemplo, seleccionado a partir de glirofosfato de calcio y sales de ácidos carboxílicos solubles, y mezclas de los mismos, por ejemplo, en donde la sal de calcio es seleccionada a partir de citrato de calcio, maleato de calcio, lactato de calcio, formato de calcio, fumarato de calcio, gluconato de calcio, gluconato lactato de calcio, aspartate de calcio y propionato de calco y mezclas de los mismos.

1.0.25. Cualquiera de las composiciones precedentes comprenden adicionalmente una fuente de fluoruro, por ejemplo, un fluoruro de sal, por ejemplo fluoruro de sodio, o en donde el fluoruro es covalentemente enlazado a otro átomo, por ejemplo, un monofluorofosfato, por ejemplo monofluorofosfato de sodio, un fluorosilicato, por ejemplo, fluorosilicato de sodio o fluorosilicato de amonio, o un fluorosulfato, por ejemplo, hexafluorosulfato, fluoruro de amina y combinaciones de los mismos.

1.0.26. La composición precedente en donde el fluoruro de

sal está presente en una cantidad para proporcionar de 100 a 250 ppm de fluoruro disponible.

1.0.27. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenden fluoruro de sodio en una cantidad de 0.01-0.1%, por ejemplo, 0.05%.

1.0.28. Cualquiera de las composiciones precedentes en donde el pH está entre 7 y 9, por ejemplo, de 8 a 8.5, por ejemplo, 8.3.

1.0.29. Cualquiera de las composiciones precedentes en donde el pH es ajustado, por ejemplo, usando un ácido orgánico débil, por ejemplo el ácido cítrico.

1.0.30. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende adicionalmente un abrasivo o de partículas.

1.0.31. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenden un tensioactivo no-iónico, por ejemplo, en una cantidad de desde 0.5 -5%, por ejemplo 1-2%, seleccionado a partir de polaxámeros (por ejemplo, polaxámero 407), polisorbatos (por ejemplo, polisorbato 20), aceite de ricino polioxil hidrogenado (por ejemplo, aceite de ricino polioxil hidrogenado 40), y mezclas de los mismos.

1.0.32. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenden por lo menos un humectante.

1.0.33. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenden por lo menos un humectante seleccionado a partir de glicerina, sorbitol, propileno glicol, y combinaciones de los mismos, por ejemplo, en una cantidad total de 10-40%.

1.0.34. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenden películas poliméricas.

- 1.0.35. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenden saborizantes, colorantes y/o fragancias.
- 1.0.36. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenden por lo menos 50% agua.
- 1.0.37. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenden un agente antibacterial adicional, seleccionado a partir de éter di-fenil halogenado (por ejemplo, triclosán), extractos de hierba y aceites esenciales (por ejemplo, extractor de romero, extracto de té, extracto de magnolia, timol, mentol, eucalipto, geranio, carvacrol, citral, hinoquitol, catechol, salicilato de metil, galato de epigallocatechina, epigallocatechina, ácido gálico, extracto de miswak, extracto espino cervical del mar), antisépticos de bi-guanida (por ejemplo, clorohexidina, alexidina o octenidina), compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de benzalconio, cloruro de tetradecilpiridinio (TPC), cloruro N-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC)), antisépticos fenólicos, hexetidina, octenidina, sanguinarina, yoduro de povidona, delmopinol, salifluor, iones de metal (por ejemplo, sales de zinc, por ejemplo, citrato de zinc, sales estañosos, sales de cobre, sales de hierro), sanguinarina, propolis y agentes oxigenantes (por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peroxiborato o peroxicarbonato de sodio tamponado), ácido ftálico y sus sales y esteres, estereato de ascorbil, oleoil sarcosina, sulfato de alquilo, sulfosuccinato de dioctil, salicilanilida, bromuro de domifen, delmopinol, octapinol y otros derivados de piperidin, preparaciones de nicina, sales de clorito; y mezclas de cualquiera de los anteriores.
- 1.0.38. Cualquiera de las composiciones precedentes que

comprenden un antioxidante, por ejemplo, seleccionado a partir del grupo que consiste de Co-enzima Q10, PQQ, Vitamina C, Vitamina E, Vitamina A, BHT, anetol-ditiona, y mezclas de los mismos.

1.0.39. Cualquiera de las composiciones precedentes comprenden un agente blanqueador.

1.0.40. Cualquiera de las composiciones precedentes comprenden un agente blanqueador seleccionado a partir de un blanqueador activo seleccionado a partir del grupo que consiste de peróxidos, cloritos de metales, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos, hidroc loratos y combinaciones de los mismos.

1.0.41. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprende adicionalmente peróxido de hidrógeno o una fuente de peróxido de hidrógeno, por ejemplo, peróxido de urea o una sal o complejos de peróxido (por ejemplo, tal como peroxifosfato, peroxicarbonato, perborato, peroxisilicato, o sales de persulfato; por ejemplo peroxifosfato de calcio, perborato de sodio, peróxido carbonato de sodio, peroxifosfato de sodio, y persulfato de potasio), o complejos polímeros de peróxidos de hidrógeno tales como los complejos polímeros peróxido-polivinil pirrolidona de hidrógeno.

1.0.42. Cualquiera de las composiciones precedentes comprenden adicionalmente un agente que interfiere o previene la adherencia bacterial, por ejemplo, ELA o chitosan.

1.0.43. Cualquiera de las composiciones precedentes comprenden adicionalmente una sal de potasio fisiológicamente aceptable, por ejemplo, nitrato de

potasio o cloruro de potasio en una cantidad efectiva para reducir la sensibilidad dental.

1.0.44. Cualquiera de las composiciones precedentes comprenden desde 0.01% a 1% de una sal de potasio fisiológicamente aceptable, por ejemplo, nitrato de potasio y/o cloruro de potasio.

1.0.45. Cualquiera de las composiciones precedentes una vez aplicadas a la cavidad oral, son efectivas, por ejemplo, mediante el enjuague, opcionalmente en conjunción con el cepillado, para (i) reducir o inhibir la formación de la caries dental, (ii) reducir, reparar o inhibir lesiones pre-cariadas del esmalte, por ejemplo, como las detectadas mediante la fluorescencia cuantitativa de luz inducida (QLF) o la medición eléctrica de caries (ECM), (iii) reducir o inhibir la desmineralización y promover la re-mineralización de los dientes, (iv) reducir la hipersensibilidad de los dientes, (v) reducir o inhibir la gingivitis, (vi) promover la cicatrización de las heridas y cortadas en la boca, (vii) reducir los niveles del ácido que produce bacterias, (viii) para incrementar los niveles relativos de la bacteria arginolítica, (ix) inhibir la formación de la película microbiana en la cavidad oral, (x) aumentar y/o mantener el pH de la placa a niveles de por lo menos a un pH 5.5 seguido mediante un desafío al azúcar, (xi) reducir la acumulación de la placa, (xii) tratar, aliviar o reducir la resequedad de la boca, (xiii) limpiar los dientes y la cavidad oral (xiv) reducir la erosión, (xv) prevenir las manchas y/o blanquear los dientes, (xvi) inmunizar los dientes en contra de la bacteria cariogénica; y/o (xvii) promover la salud sistémica, incluyendo la salud cardiovascular, por

ejemplo, mediante la reducción potencial de la infección sistémica mediante los tejidos orales.

1.0.46. Una composición obtenida u obtenible mediante la combinación de los ingredientes según se estableció en cualquiera de las composiciones precedentes.

[0012] Los niveles de los ingredientes activos va a variar, dependiendo de la naturaleza del sistema de liberación y del activo particular. Por ejemplo, el aminoácido básico puede estar presente a niveles desde, por ejemplo, 0.1 a 5 % por peso (expresado como peso de base libre), por ejemplo, 0.1 a 3 % por peso. El fluoruro puede estar presente a niveles de, por ejemplo, 25 a 250 ppm, hasta de 10x veces mayor que el de un tratamiento con un producto de prescripción o profesional. Los niveles del antibacterial va a variar de forma similar, dependientes del agente usado. Por ejemplo, un enjuague de triclosán puede contener, por ejemplo, 0.03 % por peso de triclosán.

[0013] En otra configuración, la invención comprende un método para mejorar la salud bucal que comprende aplicar una cantidad efectiva de la composición oral de cualquiera de las configuraciones arriba establecidas, a la cavidad oral de un sujeto en la necesidad de las mismas, por ejemplo, un método para

- i. reducir o inhibir la formación de la caries dental,
- ii. reducir, reparar o inhibir las lesiones tempranas del esmalte, por ejemplo, como ha sido detectado mediante la fluorescencia cuantitativa inducida de luz (QLF) o la medición eléctrica de caries (ECM),
- iii. reducir o inhibir la desmineralización y promover la re-

- mineralización de los dientes,
- iv. reducir la hipersensibilidad de los dientes,
 - v. reducir o inhibir la gingivitis,
 - vi. promover la cicatrización de las heridas y cortadas en la boca,
 - vii. reducir los niveles del ácido que produce bacterias,
 - viii. para incrementar los niveles relativos de la bacteria arginolítica,
 - ix. inhibir la formación de la película microbiana en la cavidad oral,
 - x. aumentar y/o mantener el pH de la placa a niveles de por lo menos pH 5.5 seguido mediante un desafío al azúcar ,
 - xi. reducir la acumulación de la placa,
 - xii. tratar la boca seca,
 - xiii. mejorar la salud sistémica, incluyendo la salud cardiovascular, por ejemplo, mediante la reducción potencial de la infección sistémica mediante los tejidos orales,
 - xiv. blanqueamiento de los dientes,
 - xv. reducir la erosión de los dientes,
 - xvi. inmunizar (o proteger) los dientes en contra de la bacteria cariogénica y sus efectos, y/o
 - xvii. limpiar los dientes y la cavidad oral.

[0014] La invención comprende adicionalmente el uso de metilisotiazolinona, bencil alcohol, fenoxietanol, y combinaciones de los mismos en la fabricación de una composición de la invención, por ejemplo, para el uso en

cualquiera de las indicaciones establecidas en el método de arriba.

Aminoácidos Básicos

[0015] Los aminoácidos que pueden ser usados en las composiciones y métodos de la invención incluyen no sólo los aminoácidos básicos de origen natural, tal como la arginina, lisina, e histidina, sino también los aminoácidos que tengan un grupo carboxilo y un grupo amino en la molécula, que son agua-soluble y proporcionan una solución acuosa con un pH de 7 o mayor.

[0016] Por lo tanto, los aminoácidos incluyen, pero no se limitan a la arginina, lisina, serina, citrulina, ornitina, creatina, histidina, ácido di-aminobutanoico, ácido di-aminopropiónico, sales de los mismos o combinaciones de los mismos. En una configuración particular, los aminoácidos básicos son seleccionados a partir de arginina, citrulina, y ornitina.

[0017] En ciertas configuraciones, el aminoácido básico es arginina, por ejemplo, L-arginina, o una sal del mismo.

[0018] Las composiciones de la invención tienen por objeto el uso tópico en la boca y por lo tanto las sales para el uso en la presente invención deben ser seguras para tal uso, en las cantidades y concentraciones aquí proporcionadas. Las sales adecuadas incluyen las sales conocidas en el arte que son farmacéuticamente aceptables, y que son generalmente consideradas de ser fisiológicamente aceptables, en las cantidades y concentraciones aquí proporcionadas. Las sales fisiológicamente aceptables incluyen aquellas derivadas a partir de ácidos o bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sales de adición

ácida formadas por ácidos que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, sal de hidrocloruro o bromuro, y sales de adición de base formadas por las bases que forman un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo aquellas derivadas a partir de los metales de alcalinos tales como potasio y sodio o los metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio. Las sales fisiológicamente aceptables pueden ser obtenidas usando procedimientos estándares conocidos en el arte, por ejemplo, mediante reaccionar un compuesto básico suficiente tal como una amino con un ácido adecuado que proporciona un anión fisiológicamente aceptable.

[0019] Fuente del Ión de Fluoruro: las composiciones de cuidado oral pueden incluir adicionalmente uno o más fuentes de ión de fluoruro, por ejemplo, sales de fluoruro solubles. Se pueden emplear una gran variedad de materiales que rindan iones de fluoruro, como fuentes de fluoruro soluble en las presentes composiciones. Los ejemplos de materiales que rinden iones de fluoruro adecuados son encontradas en las Patentes de los Estados Unidos de América No. 3,535,421, de Briner y otros; No. 4,885,155, de Parran, Jr. y otros y No. 3,678,154, de Widder y otros, aquí incorporadas por referencia. Fuentes de ión de fluoruro representativo incluyen, pero no se limita a fluoruro de estaño, fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluoruro de amina, fluoruro de amonio, y combinaciones de los mismos. En ciertas configuraciones la fuente de ión de fluoruro incluye fluoruro estañoso, fluoruro de sodio, fluoruro de monofluorofosfato, así como las mezclas de los mismos. En donde la formulación comprende sales de calcio, el fluoruro de sodio es preferiblemente sales en donde el fluoruro esta enlazado

covalentemente a otro átomo, por ejemplo, como un monofluorofosfato de sodio, más que netamente enlazado iónicamente, por ejemplo, como un fluoruro de sodio.

Tensioactivos

[0020] La invención puede comprender en algunas configuraciones tensioactivos aniónicos, por ejemplo, sales solubles en agua de mayores mono sulfatos pacidos grasos, tales como la sal de sodio del mono glicérido mono sulfatado de ácidos grasos de aceite de coco hidrogenado, talo como taurato N-metil N-cocoil de sodio, sulfato cocomo-glicerido de sodio; sulfatos de alquilo mayores, tales como sulfato lauril de sodio; sulfatos de alquilo-eter mayores, por ejemplo, de la fórmula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$, en donde m es 6-16, por ejemplo, 10, n es 1-6, por ejemplo, 2, 3 o 4, y X es Na o K, por ejemplo sulfato lauret-2 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na}$) de sodio; sulfonatos alquilo arilo mayores tales como sulfonatos de benceno dodecil de sodio (sulfonatos de benceno lauril de sodio); sulfoacetatos alquilo mayores, tales como sulfoacetato lauril de sodio (sulfoacetato dodecil de sodio e), esterres de ácido grasos mayores de sulfonatos de propano 1,2 dihidroxi, sulfocolaurato (sulfoacetamida N-2-etil laurato de potasio) y sarcosinato lauril de sodio. Se entiende por "alquilo mayor" por ejemplo, alquilo C_{6-30} . En configuraciones particulares, loe tensioactivo aniónico (cuando está presente) es seleccionado a partir de sulfato lauril de sodio y sulfato éter lauril de sodio. Cuando está presente, el tensioactivo aniónico está presente en una cantidad que es efectiva, por ejemplo, > 0.001% por peso de la formulación, pero no a una concentración que podría irritar el tejido oral, por ejemplo, 1%, y las concentraciones óptimas

dependerán de la formulación particular y del tensioactivo particular. En una configuración, el tensioactivo aniónico está presente a desde 0.03% a 0.5% por peso, por ejemplo, 0.15%.

[0021] En otra configuración, los tensioactivos catiónicos útiles en la presente invención pueden ser ampliamente definidos como derivados de los compuestos de amonio alifático cuaternario, que tienen una larga cadena de alquilo que contiene de 8 a 18 átomos de carbono, tal como el cloruro lauril trimetilamonio, cloruro cetil piridina, bromuro cetil trimetilamonio, cloruro di-isobutilfenoxietildimetilbenzilamonio, nitrato alquiltrimetilamonio de aceite de coco, fluoruro cetil piridina, y mezclas de los mismos. Tensioactivos catiónicos ilustrativos son los fluoruros de amonio cuaternario descritos en la Patente de los Estados Unidos de América No. 3,535,421, de Briner y otros, aquí incorporada por referencia. Ciertos tensioactivos catiónicos pueden también actuar como un germicida en las composiciones.

[0022] Los tensioactivos no-iónicos ilustrativos que pueden ser usados en las composiciones de la invención, pueden ser ampliamente definidos como compuestos producidos por la condensación de grupos de óxido de alquilenos (hidrofílico en la naturaleza) con un compuesto orgánico hidrofóbico que pueden ser alifáticos o alquilo aromáticos en la naturaleza. Ejemplos de tensioactivos no-iónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los Plurónicos, condensados de óxido de polietileno de fenoles de alquilo, los productos derivados de la condensación del óxido de etileno con el producto de reacción del óxido de propileno y la di-amina de etileno, condensados de óxido de etileno de alcoholes alifáticos,

óxidos de amina terciaria de cadena larga, óxidos de fosfina terciaria de cadena larga, sulfóxidos di-alquilo de cadena larga, y mezclas de tales materiales. En una configuración particular, la composición de la invención comprende un tensioactivo no-iónico seleccionado a partir de polaxámero (por ejemplo, polaxámero 407), polisorbato (por ejemplo, polisorbato 20), aceites de ricino de polioxil hidrogenado (por ejemplo, aceite de ricino de polioxil 40 hidrogenado), y mezclas de los mismos.

[0023] En ciertas configuraciones, los tensioactivos zwitteriónicos sintéticos útiles en la presente invención pueden ser ampliamente descritos como derivados de amonio cuaternario alifático, compuestos fosfonio y sulfonio, en donde los radicales alifáticos pueden ser cadenas ramificadas o lineales, y en donde uno de los sustituyentes alifáticos contiene de 8 a 18 átomos de carbono, y uno contiene un grupo aniónico de agua solubilizante, por ejemplo, carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato.

[0024] Ejemplos ilustrativos de tensioactivos adecuados para su inclusión en la composición incluye, pero no se limita a, alquilo sulfato de sodio, lauroil sarcosinato de sodio, betaína cocoamidopropilo y polisorbato 20, y combinaciones de los mismos.

[0025] El tensioactivo o mezclas de tensioactivos compatibles pueden estar presente en la composición de la presente invención de 0.1% a 5%, en otra configuración de 0.3% a 3% y en otra configuración de 0.5% a 2% por peso del total de la composición.

Agentes Saborizantes

[0026] Las composiciones de cuidado oral de la invención

también incluyen un agente saborizante. Los agentes saborizantes que son usados en la práctica de la presente invención incluye, pero no se limitan a, aceites esenciales y varios aldehídos de sabor, esteres, alcoholes, y materiales similares, así como edulcorantes tales como sacarina de sodio. Ejemplos de aceites esenciales incluye aceites de hierbabuena, menta, gaulteria, sasafrás, clavo de olor, salvia, eucalipto, mejorana, canela, limón, toronja y naranja. Son igualmente útiles químicos tales como el mentol, carvona, y anetol. Ciertas configuraciones pueden emplear los aceites de menta y hierbabuena.

[0027] EL agente saborizante es incorporados en la composición oral a una concentración de 0.01 a 1% por peso.

Agentes quelantes y anti-sarro

[0028] Las composiciones de cuidado oral de la invención pueden también incluir opcionalmente uno o más agentes quelantes capaces de complicar el calcio encontrado en las paredes celulares de la bacteria. El enlace de este calcio debilita la pared celular de la bacteria y aumenta la lisis bacterial.

[0029] Otro grupo adecuado para ser usado como agentes quelantes o de anti-sarro en la presente invención son los pirofosfatos solubles. Las sales de pirofosfato útiles en la presente composición pueden ser las sales de pirofosfato álcali. En ciertas configuraciones, las sales incluyen pirofosfato de metal tetra álcali, pirofosfato di-ácido de metal di-álcali, pirofosfato de metal mono ácido tri-álcali y mezclas de los mismos, en donde los metales de álcali son sodio o potasio. Las sales son útiles en sus dos formas, hidratada y no hidratada. Una cantidad efectiva de la sal de

pirofosfato útil en la presente composición es generalmente suficiente para proporcionar por lo menos 0.5 % por peso de iones de pirofosfato, 0.9 - 3 % por peso.

[0030] Los pirofosfatos también contribuyen a la preservación de la composición al reducir la actividad del agua.

Polímeros

[0031] Las composiciones de cuidado oral de la invención también incluyen opcionalmente no o más polímeros, tales como glicoles de polietileno, co-polímeros de ácido maleico de éter polivinilmetil, polisacáridos (por ejemplo, derivados de celulosa, por ejemplo celulosa de carboximetil, o gomas polisacáridas, por ejemplo goma xantana o goma de carragenina). Los polímeros ácidos, por ejemplo los geles poli acrilatos, pueden ser proporcionados en la forma de sus ácidos libres, o parcial o completamente neutralizados por metal alcalino soluble en agua (por ejemplo, potasio o sodio) o sales de amonio.

[0032] En una configuración particular, la composición de la invención incluye policarboxilatos poliméricos aniónicos sintéticos, tales como co-polímeros 1:4 a 4:1 de anhídrido maleico o ácido con otro monómero etilénicamente no saturado polimerizable, preferiblemente metil vinil éter/anhídrido maleico teniendo un peso molecular de (M.W.) 30,000 a 3,000,000, más preferiblemente de 30,000 a 800,000. Estos co-polímeros están disponibles por ejemplo como Gantrez. por ejemplo, AN 139 (M.W. 500,000), AN 119 (M.W. 250,000) y S-97 Pharmaceutical Grade (M.W. 700,000) disponible por ISP Technologies, Inc., Bound Brook, N.J. 08805. Cuando se encuentran presentes los agentes mejoradores, éstos están

presentes en una cantidad de 1 a 10% por peso.

[0033] Otros polímeros eficaces incluyen aquellos tales como los co-polímeros 1:1 de anhídrido maleico con etil acrilato, hidroxietilo metacrilato, N-vinilo-2-pirolidona, o etileno, este último está disponible por ejemplo por Monsanto EMA No. 1103, M.W. 10,000 y EMA Grade 61, y los co-polímeros 1:1 de ácido acrílico con metil o hidroxietilo metacrilato, metil o etil acrilato, isobutil vinilo eter o N-vinili-2-pirrolidona.

[0034] Son generalmente adecuados los ácidos carboxílicos olefínicamente polimerizados o etilénicamente no saturados que contienen un enlace olefínico doble carbón-carbón activado y por lo menos un grupo carboxilo, que es un ácido que contiene un enlace doble olefínico que funciona fácilmente en la polimerización, debido a su presencia en la molécula monómera ya sea en la posición alfa-beta con respecto a un grupo carboxilo o como parte de un grupo metileno terminal. Son ilustrativos de tales ácidos los acrílicos, metacrílicos, etacrílicos, alfa-cloroacrílicos, crotónicos, beta-acriloxi propiónico, sórbico, alfa-clorosórbico, cinámico, beta-stirilacrílico, mucónico, itacónico, citracónico, mesacónico, glutacónico, aconítico, alfa-fenilacrílico, 2-bencil acrílico, 2-ciclohexilacrílico, angélico, umbélico, fumárico, ácidos maleico y anhídridos. Otros monómeros olefínicos co-polimerizables con tales monómeros carboxílicos incluyen acetato de vinilo, cloruro de vinilo, di-metil maleato y similares. Los co-polímeros contienen suficientes grupos de sal carboxílicos para la solubilidad en el agua.

[0035] Una clase adicional de agentes poliméricos incluyen una composición que contiene homo polímeros de acrilamida sustituidas y/o homo polímeros de ácido sulfónico no

saturados y sales de los mismos, en particular en donde los polímeros son basados sobre ácidos sulfónico no saturados seleccionados a partir de ácidos sulfónico de acrilamida alcano tal como ácido sulfónico 2-acrilamida 2 metilpropano teniendo un peso molecular de 1,000 a 2,000,000, descrita en la Patente de los Estados Unidos de América No. 4,842,847, Jun. 27, 1989 de Zahid, aquí incorporado por referencia.

Otra clase útil de agentes poliméricos se incluyen los ácidos poli-amino, particularmente aquellos que contienen proporciones de aminoácidos aniónicos surfactantes activos tal como ácido aspártico, ácido glutámico y fosfoserina, como es revelado en la Patente de los Estados Unidos de América No. 4,866,161 Sikes y otros, aquí incorporado por referencia.

[0036] Durante la preparación de las composiciones de cuidado oral, es a veces necesario añadir algo de material espesante para proporcionar una consistencia deseable o para estabilizar o mejorar el desempeño de la formulación. En ciertas configuraciones, los agentes espesantes son polímeros carboxivinilo, carragenina, celulosa de hidroxietilo y sales de éteres de celulosa solubles en agua tales como la celulosa carboximetilo de sodio y la celulosa carboximetilo hidroxietilo de sodio. Las gomas naturales tales como la de karaya, la goma arábica, y la goma tragacanto pueden ser igualmente incorporadas. Se puede incorporar también el silicato de magnesio coloidal. El silicato de aluminio y magnesio coloidal o la sílice finamente dividida pueden ser usados como componentes de la composición espesante, para mejorar aún más la textura de la composición. En ciertas configuraciones, los agentes espesantes son usados en una cantidad de 0.5% a 5% por peso del total de la composición.

Enzimas

000025

[0037] Las composiciones oral de la invención pueden también, opcionalmente incluir una o más enzimas. Enzimas útiles incluyen cualquier proteasa disponible, glucanohidrolasas, endoglicosidasas, amilasas, mutanasas, lipasas y mucinasas o mezclas compatibles de los mismos. En ciertas configuraciones, la enzima es proteasa, dextranasa, endoglicosidasa y mutanasa. En otra configuración, la enzima es papaína, endoglicosidasa o una mezcla de dextranasa y mutanasa. Enzimas adicionales adecuadas para su uso en la presente invención son reveladas en las Patentes EE.UU Pat. No. 5,000,939 de Dring y otros, EEUU Pat. No. 4,992,420; EEUU Pat. No. 4,355,022; EEUU Pat. No. 4,154,815; EEUU Pat. No. 4,058,595; EEUU Pat. No. 3,991,177; y EEUU Pat. No. 3,696,191 todas aquí incorporadas por referencia. Una enzima de una mezcla de varias enzimas compatibles en la presente invención constituye de 0.002% a 2.0% en una configuración, o de 0.05% a 1.5% en otra configuración o en aún otra configuración de 0.1% a 0.5%.

Agua

[0038] Hay agua presente en la composición oral de la invención. El agua, que es empleada en la preparación de las composiciones orales comerciales debe ser des-ionizada y libre de impurezas orgánicas. El agua generalmente hace el balance de las composiciones, e incluye de 10% a 90%, por ejemplo, de 40% a 70% por peso de la composición oral. Esta cantidad de agua incluye el agua libre que es añadida, más la cantidad que es introducida con otros materiales tales como sorbitol o cualquier componente de la invención.

Humectantes

[0039] Dentro de ciertas configuraciones de las

composiciones orales, se desea igualmente incorporar un humectante para reducir la evaporación y también que contribuya en la preservación, mediante la reducción de la actividad del agua. Ciertos humectantes pueden igualmente impartir una dulzura deseable a las composiciones. El humectante, sobre una base de humectantes puro, incluye generalmente de 15% a 70% en una configuración o de 30% a 65% en otra configuración, por peso de la composición.

[0040] Los humectantes adecuados incluyen los alcoholes polihídricos comestibles tales como la glicerina, sorbitol, xilitol, propileno glicol, así como otros polioles y mezclas de estos humectantes. Las mezclas de la glicerina y el sorbitol pueden ser usadas en ciertas configuraciones como el componente humectante de las composiciones de aquí.

[0041] En el aspecto del método, la presente invención involucra el aplicar a la cavidad oral una cantidad efectiva y segura de la composición aquí descrita.

[0042] Las composiciones y los métodos según la invención son útiles a un método para proteger los dientes, facilitando el reparar y re-mineralizar, en particular a reducir o inhibir la formación de la caries dental, reducir o inhibir la desmineralización y promover la re-mineralización de los dientes, reducir la hipersensibilidad de los dientes, y reducir, reparar o inhibir las lesiones tempranas del esmalte, por ejemplo, como ha sido detectado mediante la fluorescencia cuantitativa inducida de luz (QLF) o el monitoreo electrónico de caries (ECM).

[0043] La Fluorescencia Cuantitativa de Luz inducida es una luz de fluorescencia visible que puede detectar lesiones tempranas y monitorear longitudinalmente el progreso o

regresión. El diente normal fluoresce visiblemente en la luz; los dientes desmineralizados no fluorescen o sólo en un menor grado. El área de des-mineralización puede ser cuantificada y su progreso es monitoreado. La luz de láser azul es usada para hacer los dientes auto fluorescente. Las áreas que han perdido mineral, tienen menos fluorescencia y parecen más oscuros en comparación a una superficie dental sana. Se usa un software para cuantificar la fluorescencia de un punto blanco o el área/volumen asociado con la lesión. Generalmente, los sujetos con un punto de lesión blanco son reclutados como panelistas. Las mediciones son llevadas a cabo *in vivo* con dientes reales. El área/volumen de la lesión es medida al principio de la clínica. La reducción (mejora) en el área/volumen de la lesión es medido al final de los 6 meses del uso del producto. Los datos reportados en su mayoría son un porcentaje de mejora verso la línea de base.

[0044] El monitoreo eléctrico de caries es una técnica usada para medir el contenido mineral del diente, basado en la resistencia eléctrica. La medición de la conductividad eléctrica aprovecha el hecho de que los tubos llenos de líquido expuestos una vez expuestos a la desmineralización y erosión del esmalte conduce electricidad. A medida que el diente pierde mineral, se vuelve menos resistente a la corriente eléctrica debido al aumento de la porosidad. Un aumento de la conductividad de los dientes del paciente, puede indicar por lo tanto desmineralización. Generalmente, los estudios se llevan a cabo en las superficies radiculares con una lesión existente. Las mediciones son llevadas a cabo *in vivo* con dientes reales. Se hacen cambios en la resistencia eléctrica antes y después de los 6 meses de tratamiento. Adicionalmente, se hace una puntuación clásica

para caries para las superficies radiculares, usando sondas táctiles. La dureza es clasificada sobre una escala de tres puntos: duro, coriácea o suave. En este tipo de estudio, los resultados son típicamente reportados como resistencia eléctrica (un mayor número es mejor) para las mediciones ECM, y una mejora en la dureza de la lesión basada en la puntuación de las sondas táctiles.

[0045] Los métodos de pruebas para las propiedades desensibilizantes de la composición aquí descrita, usa el método descrito en la Patente de los Estados Unidos de América No. 5,589,159, cuya revelación es aquí incorporada por referencia en su totalidad. Estas mediciones miden la conductancia hidráulica de los materiales, proporcionando una reducción objetiva en el flujo del fluido que se correlaciona con la reducción en el flujo del fluido en los túbulo dentinarios. En este método, molares humanos intactos libre de caries y restauraciones con seccionados perpendicularmente hacia el eje largo del diente con una sierra metalúrgica, para formar secciones delgadas, o discos, de aproximadamente 0.4 a aproximadamente 0.8 mm de grueso. Fueron seleccionadas para probar, las secciones que contienen dentina y libres de esmalte, y luego grabados con una solución de ácido cítrico, para remover la capa manchada. Cada disco fue montado en un dispositivo de una cámara de división descrito en J. Dent. Research, 57:187 (1978) que es una cámara especial a prueba de fugas, conectada a un depósito de un líquido a presión que contiene un fluido de tejido cultivado. Usando una mezcla de nitrógeno y gas de dióxido de carbono presurizado, el fluido puede hacerse a un pH fisiológico. Para asegurar aún más la precisión, los discos fueron probados con saliva artificial (Buffer fosfato salino, PBS) para aproximarse a las

000029

condiciones intra-oral. El aparato incluye un tubo capilar de vidrio anexo a un sensor de flujo (FLODEC, DeMarco Engineering SA, Geneva). Una burbuja de aire es inyectada en el tubo capilar de vidrio. Mediante la medición del desplazamiento de la burbuja como una función del tiempo, se puede medir el flujo del fluido a través del disco de la dentina. El flujo del fluido es equivalente a la permeabilidad de la dentina.

[0046] Las composiciones de la invención son por lo tanto útiles en un método para reducir las lesiones tempranas del esmalte (como medidos por QLF o ECM) relativas a una composición que carece de cantidades efectivas de flúor y/o arginina.

[0047] Las composiciones de la invención son igualmente útiles en los métodos para reducir bacterias nocivas en la cavidad oral, por ejemplo los métodos para reducir o inhibir la gingivitis, reducir los niveles del ácido que produce bacterias, aumentar los niveles relativos de la bacteria arginolítica, inhibir la formación de la película microbiana en la cavidad oral, aumentar y/o mantener el pH a niveles de por lo menos pH 5.5 seguido mediante un desafío al azúcar, reducir la acumulación de la placa, y/o limpiar los dientes y la cavidad oral.

[0048] Finalmente, las composiciones de la invención son útiles para promover la cicatrización de las heridas y cortadas en la boca, al incrementar el pH en la boca y desalentar las bacterias patógenas.

[0049] Las composiciones y los métodos según la invención pueden ser incorporados en las composiciones orales para el cuidado de la boca y los dientes, tales como las pastas de

dientes, pastas transparentes, geles, enjuagues bucales, rociadores y gomas de mascar.

[0050] El mejorar la salud oral proporciona beneficios en la salud sistémica, ya que los tejidos orales son la entrada para las infecciones sistémicas. Una buena salud oral está asociada con la salud sistémica, incluyendo la salud cardiovascular. Las composiciones y los métodos de la invención proporcionan beneficios particulares porque los aminoácidos básicos, especialmente la arginina, son fuentes de nitrógeno las cuales suministran vías o rutas de síntesis NO y por ende mejoran la micro-circulación en los tejidos orales. El proporcionar un ambiente oral menos ácido es igualmente útil en la reducción de molestias gástricas, y crear un ambiente menos favorable al *Helicobacter*, que está asociado con las úlceras gástricas. En particular la arginina es requerida para la alta recepción de los receptores específicos de las células inmunes, por ejemplo receptores de la célula-T, tal que la arginina puede aumentar una respuesta inmune efectiva. Las composiciones y los métodos de la invención son por lo tanto útiles para mejorar la salud sistémica, incluyendo la salud cardiovascular.

[0051] Como es aquí usado a lo largo, los rangos son usados como una abreviación para describir cada uno y todos los valores que están dentro del rango. Cualquier valor dentro del rango puede ser seleccionado como el término de rango. Adicionalmente, todas las referencias aquí citadas son aquí incorporadas por referencia en su totalidad. En el caso de un conflicto en una definición de la presente revelación y la de una referencia citada, prevalecerá la presente revelación. Se debe entender que cuando se describen formulaciones, éstas, como es común en el arte, pueden ser descritas en

términos de sus ingredientes, sin importar que estos ingredientes puedan reaccionar unos con otros en la formulación actual, cuando es preparada, almacenada y usada, y tales productos pretenden ser cubiertos por las formulaciones descritas.

[0052] Los siguientes ejemplos describen adicionalmente y demuestran configuraciones ilustrativas dentro del ámbito de la presente invención. Los ejemplos son dados solamente para la ilustración y no deben entenderse como limitaciones de esta invención, ya que son posibles numerosas variaciones sin apartarse del espíritu y ámbito del mismo. Deberán ser aparentes para aquellos versados en el arte, varias modificaciones de la invención en adición a las ya conocidas y aquí descritas, y pretenden caer dentro de las reivindicaciones anexas.

EJEMPLO 1 - Enjuagues Bucales

[0053] Las formulaciones de la invención son preparadas con los siguientes ingredientes:

MATERIA PRIMA	PESO %
Sorbitol (70% solución)	7
Glicerina	18
Propileno glicol	4
L-arginina	0.8
Gantrez S-97 (13% Solución)	5
Sales de Pirofosfato	1.7
Fluoruro de sodio	0.05
Sacarina de sodio	0.02
Ácido cítrico (anhídrido)	0.02
Tensioactivos	1.7
Sabor	0.23
Tinta	0.0002
Alcohol Bencilo	0.1
Metilisotiazolinona (MIT)	0.01
Agua	Balance
TOTAL	100
pH	8.3
Actividad Agua:	<94%

[0054] Para optimizar el sistema conservador, los conservadores bencil alcohol y metilisotiazolinona (MIT) son

000033

sustituídos con diferentes conservadores en la formulación de arriba, y las características de la formulación probada para la eficacia microbiana, el impacto del sabor, y el impacto estético son evaluadas.

[0055] La Prueba de Eficacia del Conservador Microbiano es usada para determinar la eficacia preservativa del conservador antimicrobiano de las formulaciones de un producto basado en agua, mediante una prueba de doble desafío. Los productos son desarrollados para soportar los desafíos de los retos microbianos introducidos por el uso normal del consumidor. La prueba es llevada a cabo en muestras envejecidas (13 semanas, 40°C). La prueba usa dos piscinas de microorganismos: bacteria/ levadura y moho. El producto es desafiado a un nivel de 1 % al día 0 y al día 7. La reducción en la inoculación es monitoreada en un período de 28 días. Los siguientes fueron los criterios de aceptación para las fórmulas de enjuague bucal.

-Bacteria y levadura deben mostrar una reducción por encima del 99.9% (3 registros) de la inoculación bacterial, como es determinado por el conteo de la placa en el día 7, seguido de cada inoculación. Sin aumento a partir de la segunda inoculación y por el resto de la prueba, dentro de la variación normal de los datos, después del día 7.

-El moho debe mostrar una reducción del 90.0% (1 registro) de la inoculación del moho, como es determinado por el conteo de la placa en el día 14, seguido de la segunda inoculación (día 21). Sin aumento a partir del día 14 al 21 de la segunda inoculación, con una variación normal en de los datos.

[0056] El sabor es evaluado mediante una evaluación organoléptica hecha por saboristas entrenados.

[0057] La estética es evaluando mediante una comparación visual con respecto a una muestra control, que tiene los mismos tipos y niveles de agentes colorantes y de sabor.

[0058] Resultados de estas pruebas comparativas son como se indica a continuación, en donde un "√" indica que se ha logrado el criterio, y un "X" indica que el criterio no se logró.

Conservador	K	MIT	Bencil	Fenoxietanol	Poliamidopropil
	Sorbato		alcohol		Bisguanida
Micro	X	√	√	√	X
robustez					
In vitro	√	√	√	√	√
eff.					
Impacto del	X	0.001%√	Ligero	X	X
Sabor		0.01% X			

Impacto	√	√	√	√	X
Estético					
Conservador	Oxido	MIT/bencil	MIT/Fenoxietanol	MIT/Bencil	Zinc
	de	alcohol		alc/	Ox/MIT
	Zinc			Fenoxietanol	
Micro	X	√	√	√	X
robustez					
In vitro	√	√	√	√	√
eff.					
Impacto de	X	√	X	X	√
Sabor					
Impacto	√	√	√	√	√
Estético					

Estos resultados muestran que los diferentes sistemas conservativos se comportan de forma impredecible en las formulaciones de enjuague bucal. El único conservante que proporcionó control microbiano aceptable fue el bencil alcohol, metilisotiazolinona (MIT), y fenoxietanol, separadamente o en combinación. El bencil alcohol y el metilisotiazolinona (MIT) son preferidos, ya que el fenoxietanol tiene un impacto negativo sobre el sabor, a pesar de que este impacto puede ser ampliamente enmascarado mediante la optimización del sabor.

REIVINDICACIONES

LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Un enjuague bucal que comprende una solución acuosa de
 - a. una cantidad efectiva de of un aminoácido básico, en forma libre o su sal;
 - b. una cantidad efectiva de un preservativo seleccionado a partir de metilisotiazolinona (MIT), bencil alcohol, fenoxietanol, y combinaciones de los mismos.
2. El enjuague bucal de la reivindicación 1 en donde el aminoácido básico es arginina o una sal del mismo.
3. El enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el aminoácido básico está presente en una cantidad que corresponde a 0.01 a 2 % por peso del peso total de la composición, el peso del aminoácido básico es calculado como una forma de base libre.
4. El enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde los preservativos están presentes, separadamente o en combinación, en cantidades como se indica a continuación:
 - a. MIT: 0.0005 - 0.03 % por peso
 - b. bencil alcohol: 0.05 - 0.25 % por peso
 - c. fenoxietanol: 0.1 - 0.7 % por peso.

000037

5. Un enjuague bucal según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende adicionalmente un pirofosfato.
6. Un enjuague bucal según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende adicionalmente un polímero policarboxilato aniónico sintético.
7. Un enjuague bucal según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende adicionalmente una fuente de ión de fluoruro.
8. Un enjuague bucal según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el enjuague bucal es libre de etanol.
9. Un enjuague bucal según cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende adicionalmente uno o más de humectantes, sabores y tensioactivos.
10. Un enjuague bucal según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el preservativo comprende una cantidad efectiva para proporcionar control antimicrobiano.
11. Un método para mejorar la salud bucal que comprende aplicar una cantidad efectiva del enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones anteriores a la cavidad oral de un sujeto en la necesidad de la misma, a los fines de

- a. reducir o inhibir la formación de la caries dental,
- b. reducir, reparar o inhibir las lesiones tempranas del esmalte,
- c. reducir o inhibir la desmineralización y promover la re-mineralización de los dientes,
- d. reducir la hipersensibilidad de los dientes,
- e. reducir o inhibir la gingivitis,
- f. promover la cicatrización de las heridas y cortadas en la boca,
- g. reducir los niveles del ácido que produce bacterias,
- h. para incrementar los niveles relativos de la bacteria arginolítica,
- i. inhibir la formación de la película microbiana en la cavidad oral,
- j. seguido del desafío al azúcar, aumentar y/o mantener el pH de la placa a niveles de por lo menos pH 5.5,
- k. reducir la acumulación de la placa,
- l. tratar, aliviar o reducir la resequedad de la boca,
- m. blanqueamiento dental,
- n. mejorar la salud sistémica, incluyendo la salud cardiovascular,
- o. reducir la erosión de los dientes,
- p. para inmunizar los dientes en contra de la bacteria cariogénica y sus efectos, y/o
- q. limpiar los dientes y la cavidad oral.

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona a un enjuague bucal que comprende una solución acuosa de una cantidad efectiva de un aminoácido básico, en forma libre o una sal, junto con una cantidad efectiva de un conservador seleccionado a partir metilisotiazolinona metilisotiazolinona (MIT), bencil alcohol, fenoxietanol fenoxietanol, y combinaciones de los mismos; así como a los métodos de uso y de fabricación de tales composiciones.

000040

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 May 2012 (18.05.2012)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/064338 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 8/34 (2006.01) *A61K 8/49* (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01) *A61Q 11/00* (2006.01)

(74) Agent: **TRAUT, Donald L.**; COLGATE-PALMOLIVE
COMPANY, Patent Department, 909 River Road, Piscat-
away, NJ 08855 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2010/056511

(22) International Filing Date:

12 November 2010 (12.11.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **COL-
GATE-PALMOLIVE COMPANY** [US/US]; 300 Park
Avenue, New York, New York 10022 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **LEWUS, Catherine**
[US/US]; 22 Union Hill Road, Denville, New Jersey
07834 (US). **SZEWCZYK, Gregory** [US/US]; 29 Ab-
erdeen Circle, Flemington, New Jersey 08822 (US).
MELLO, Sarita [BR/US]; 202 Concord Place, North
Brunswick, New Jersey 08902 (US). **SMITH-WEB-
STER, Kimdra** [GB/US]; 30 Chinkapin Court,
Williamstown, New Jersey 08094 (US). **NESTA, Jason**
[US/US]; 30 Boulevard Road, Cedar Knolls, New Jersey
07927 (US). **DILLON, Rensl** [US/US]; 3 Beth Ann Way,
Ewing, New Jersey 08638 (US). **ARVANITIDOU,
Evangelia S.** [US/US]; 16 Jackson Avenue, Princeton,
New Jersey 08540 (US). **CUIULE, Christine** [US/US]; 2
Ardleigh Court, Mount Laurel, New Jersey 08904 (US).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: ORAL CARE PRODUCT AND METHODS OF USE AND MANUFACTURE THEREOF

(57) Abstract: This invention relates to a mouthwash comprising an aqueous solution of an effective amount of a basic amino acid, in free or salt form together with an effective amount of a preservative selected from methylisothiazolinone (MIT), benzyl alcohol, phenoxyethanol, and combinations thereof; as well as to methods of using and of making such compositions.



WO 2012/064338 A1

000041

Our Ref: 9225-00-WO-OC

27 August 2012

Attn: International Preliminary Examining Authority
European Patent Office,
P.B. 5818 Patentlaan 2,
NL-2280 HV Rijswijk,
The Netherlands.

BY FAX ONLY

Dear Sirs,

Intl. Patent Appln. No. PCT/US2010/056511
Colgate-Palmolive Company

We refer to the Written Opinion of the International Searching Authority dated 20 October 2011, and to the above-identified application.

We lodge herewith an amended set of claims to replace the claims as presently on file.

Amendments

Claims 1 to 11 as presently on file are maintained.

New claim 12 has been added, reciting "a mouthwash according to any of claims 1 to 10, for use in: (a) reducing or inhibiting formation of dental caries, (b) reducing, repairing or inhibiting early enamel lesions, (c) reducing or inhibiting demineralization and promoting remineralization of the teeth, (d) reducing hypersensitivity of the teeth, (e) reducing or inhibiting gingivitis, (f) promoting healing of sores or cuts in the mouth, (g) reducing levels of acid producing bacteria, (h) increasing relative levels of arginolytic bacteria, (i) inhibiting microbial biofilm formation in the oral cavity, (j) raising and/or maintaining plaque pH at levels of at least pH 5.5 following sugar challenge, (k) reducing plaque accumulation, (l) treating, relieving or reducing dry mouth, (m) whitening teeth, (n) enhancing systemic health, including cardiovascular health, (o) reducing erosion of the teeth, (p) immunizing the teeth against cariogenic bacteria and their effects, and/or (q) cleaning the teeth and oral cavity". New

000042

claim 12 corresponds to original claim 11, re-worded so as to be in the "medical use" format required by certain patent offices in the regional/national phase.

Novelty

It is submitted that claim 1 of the present application is novel over documents D3 to D6.

Regarding the ISA's statement in item 1.1 of the section of the Written Opinion entitled "Re Item V", it is respectfully submitted that the recitation "a mouthwash comprising an aqueous solution of..." in claim 1 of the present application should not be construed merely as meaning a composition which is suitable for use as a mouthwash. This claim is not in the format of "a composition for use as a mouthwash" (i.e. "a claim to a composition or substance for a particular use" as discussed in the PCT Guidelines, 5.21), therefore it is submitted that the "suitable for" interpretation discussed in the Guidelines in connection with such claims is not applicable to claim 1 of the present application.

Document D3 relates to a porous, hydrophobic polymethylsilsesquioxane which has the capacity to adsorb several times its own weight in organic substance. Although D3 discloses that this material could "lend[s] itself to multiple applications as a solid support for a wide variety of materials used in chemistry, perfumery and/or cosmetics", there is no disclosure in D3 of a mouthwash composition. The composition of Example 8 is a leave-on conditioner, not a mouthwash. There is no disclosure anywhere in D3 of a mouthwash, or even that the compositions of D3 could be used as mouthwashes. A disclosure of a leave-on conditioner cannot be novelty-destroying for claim 1 of the present application, which is limited to "a mouthwash".

Document D4 discloses an aqueous composition for treating the skin of an animal such as a dog, cat, horse, cow, sheep, goat, guinea pig, rat, or other bovine, ovine, equine, canine, feline or rodent species (see paragraph [0056] of D4). There is no disclosure anywhere in D4 of a mouthwash, or even any suggestion that the compositions thereof could be used as mouthwashes. A disclosure of a composition for treating the skin of an animal cannot be novelty-destroying for claim 1 of the present application, which is limited to "a mouthwash".

Document D5 discloses a vasodilation composition comprising *inter alia* arginine hydrochloride and methylisothiazolinone. However, there is no disclosure in D5 of a mouthwash composition,

or even any suggestion that the compositions of D5 could be used as mouthwashes. A disclosure of a vasodilation composition used in treatment of skin disorders cannot be novelty-destroying for claim 1 of the present application, which is limited to "a mouthwash".

Document D6 is directed towards methods for treatment of erectile dysfunction. The compositions of D6 are injected directly into the penile tissue. D6 discloses such a composition which contains arginine and benzyl alcohol (Formulation A in Table 2). There is no disclosure in D6 of mouthwashes, or even any suggestion that the compositions thereof could be used as mouthwashes. A disclosure of a composition which is injected into penile tissue in the treatment of erectile dysfunction cannot be novelty-destroying for claim 1 of the present application, which is limited to "a mouthwash". In fact, given that Formulation A of Table 2 has a pH of 3.98, it is further noted that this composition would not even be "suitable" for use as a mouthwash, due to its high acidity.

It is therefore submitted that claim 1 of the present application, and all claims dependent thereon, are novel over D3 to D6.

Inventive step

It is also submitted that claim 1 of the present application involves an inventive step.

The problem which the present inventors sought to solve was how to provide basic amino acid-containing mouthwash compositions which can withstand microbial challenges introduced by normal consumer use of the mouthwash.

Claim 1 provides a mouthwash comprising an aqueous solution of (a) an effective amount of a basic amino acid, in free or salt form; (b) an effective amount of a preservative selected from methylisothiazolinone (MIT), benzyl alcohol, phenoxyethanol, and combinations thereof.

This solves the technical problem, above, in that the present inventors have found that the combination in a mouthwash of a basic amino acid and a preservative selected from methylisothiazolinone (MIT), benzyl alcohol, phenoxyethanol, and combinations thereof provides good robustness against microbial challenge, despite the basic pH of the amino acid.

This solution to the technical problem is not disclosed or suggested anywhere in documents D1 to D6.

Document D1 discloses oral care compositions (which may be mouthrinses) containing basic amino acids, but does not disclose or suggest that methylisothiazolinone, benzyl alcohol or phenoxyethanol could be included in the compositions. There is no disclosure or suggestion in D1 that the combination of a basic amino acid and a preservative selected from methylisothiazolinone (MIT), benzyl alcohol, phenoxyethanol, and combinations thereof could provide a mouthwash which has good robustness against microbial challenge.

Document D2 discloses a long list of possible preservatives for an oral care composition, which list includes methylisothiazolinone, benzyl alcohol and phenoxyethanol. However, there is no disclosure in D2 that the compositions thereof could contain a basic amino acid, or that the inclusion of methylisothiazolinone, benzyl alcohol, phenoxyethanol or combinations thereof with a basic amino acid could provide a composition which has good robustness against microbial challenge despite the basic pH of such an amino acid.

As discussed above, none of documents D3 to D6 disclose mouthwash compositions (or even oral care compositions). D3 discloses cosmetic compositions such as leave-on conditioners and shampoos; D4 discloses skin treatment compositions for animals; D5 discloses a vasodilator composition for the treatment of skin disorders; and D6 discloses compositions which are injected into penile tissue for the treatment of erectile dysfunction. The person skilled in the art of mouthwashes would not be motivated to consult documents D3 to D6 when looking to solve the technical problem of how to provide basic amino acid-containing mouthwash compositions which can withstand microbial challenges introduced by normal consumer use of the mouthwash. Furthermore, there is no disclosure or suggestion in any of these documents that the combination of a basic amino acid and a preservative selected from methylisothiazolinone (MIT), benzyl alcohol, phenoxyethanol, and combinations thereof could provide a mouthwash which has good robustness against microbial challenge introduced by normal consumer use of the mouthwash.

It is therefore submitted that claim 1 of the present application, and all claims dependent thereon, involve an inventive step.

For the same reasons, it is also submitted that claim 11 of the present application involves an inventive step.

Patentability

The applicant does not presently wish to comment on the objection raised in item 3 of the section of the Written Opinion entitled "Re Item V", due to the differing requirements of the various patent offices in the regional/national phases. However, new claim 12 has been added (as discussed above) which corresponds to original claim 11 re-worded so as to be in the "medical use" format as required by certain patent offices in the regional/national phases.

Re Item VIII

The applicant also does not presently wish to comment on the objections raised against claims 1 and 10 in the section of the Written Opinion entitled "Re Item VIII", due to the differing requirements of the various patent offices in the regional/national phases.

Regarding the objection raised against claim 11 in this section of the Written Opinion, it is respectfully submitted that it is plausible that the compositions of the present invention bring about the effects listed. In particular, given that the preservatives of the present compositions provide antimicrobial activity, it is credible that the compositions of the present invention would provide any beneficial effects which are connected to this activity. It is therefore submitted that the invention in the form of claim 11 and new claim 12 as filed herewith is disclosed in a manner sufficiently clear and complete for it to be carried out by a person skilled in the art.

In light of the above, we look forward to receiving a favourable IPRP.

Yours faithfully,



Nikhil A. Heble
Colgate-Palmolive Company

REIVINDICACIONES:

1. Un enjuague bucal que comprende una solución acuosa de
 - a. una cantidad efectiva de un aminoácido básico, en forma libre o de sal; y
 - b. una cantidad efectiva de un conservante seleccionado de metilisotiazolinona (MIT),
alcohol bencílico, fenoxietanol, y combinaciones de los mismos.
2. El enjuague bucal de la reivindicación 1 en donde el aminoácido básico es arginina o una sal de esta.
3. El enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el aminoácido básico está presente en una cantidad correspondiente a 0.01 a 2 % p del peso total de la composición, el peso del aminoácido básico se calcula como forma de base libre.
4. El enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde los conservantes están presentes, separadamente o en combinación, en cantidades como sigue:
 - a. MIT: 0.0005 – 0.03 % p
 - b. alcohol bencílico: 0.05 – 0.25 % p
 - c. fenoxietanol: 0.1 – 0.7 % p.
5. Un enjuague bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende además un pirofosfato.
6. Un enjuague bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende además un policarboxilato polimérico aniónico sintético.
7. Un enjuague bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende además una fuente de ion fluoruro.
8. Un enjuague bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el enjuague bucal está libre de etanol.
9. Un enjuague bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende además uno o más de humectantes, saborizantes, y surfactantes.
10. Un enjuague bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el preservativo comprende una cantidad efectiva para proporcionar un control microbiano.

11. Un método para mejorar la salud bucal que comprende aplicar una cantidad efectiva del enjuague bucal de cualquiera de las reivindicaciones precedentes a la cavidad bucal de un sujeto que lo necesita

- a. reducir o inhibir la formación de caries dentales,
- 5 b. reducir, reparar o inhibir las lesiones tempranas del esmalte,
- c. reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización del diente,
- d. reducir la hipersensibilidad del diente,
- e. reducir o inhibir la gingivitis,
- f. promover la cura de llagas o cortes en la boca,
- 10 g. reducir los niveles de bacterias productoras de ácido,
- h. para aumentar los niveles relativos de bacterias arginolíticas,
- i. inhibir la formación de la biopelícula microbiana en la cavidad bucal,
- j. elevar y/o mantener el pH de la placa a niveles de al menos pH 5.5 después del reto con azúcar,
- 15 k. reducir la acumulación de placa,
- l. tratar, aliviar o reducir la boca seca,
- m. blanquear los dientes,
- n. mejorar la salud sistémica, incluyendo la salud cardiovascular,
- o. reducir la erosión del diente,
- 20 p. inmunizar el diente contra la bacteria cariogénica y sus efectos, y/o
- q. limpiar el diente y la cavidad bucal.

12. Un enjuague bucal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar para

- a. reducir o inhibir la formación de caries dentales,
- b. reducir, reparar o inhibir las lesiones tempranas del esmalte,
- 25 c. reducir o inhibir la desmineralización y promover la remineralización del diente,

- d. reducir la hipersensibilidad del diente,
- e. reducir o inhibir la gingivitis,
- f. promover la cura de llagas o cortes en la boca,
- g. reducir los niveles de bacterias productoras de ácido,
- 5 h. aumentar los niveles relativos de bacterias arginolíticas,
- i. inhibir la formación de la biopelícula microbiana en la cavidad bucal,
- j. elevar y/o mantener el pH de la placa a niveles de al menos pH 5.5 después del
reto con azúcar,
- k. reducir la acumulación de placa,
- 10 l. tratar, mejorar o reductor la boca seca,
- m. blanqueado del diente,
- n. mejorar la salud sistémica, incluyendo la salud cardiovascular,
- o. reducir la erosión del diente,
- p. inmunizar el diente contra la bacteria cariogénica y sus efectos, y/o
- 15 q. limpiar el diente y la cavidad bucal.

20

COLOMBIA

Canera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en 300 Park Avenue New York, New York 10022, Estados Unidos de América.

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, variedades vegetales; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar secretos industriales y know-how.
- 3) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 4) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 5) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 6) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieron.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

an organization existing under the laws of

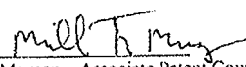
and in present execution of its business activity, domiciled at 300 Park Avenue New York, New York 10022, United States of America.

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register secrets or know-how.
- 3) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 4) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 5) To ratify or not the officious agency.
- 6) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at Piscataway, NJ USA

on this 17 day of January of 2013


Michael F. Morgan - Associate Patent Counsel
Firma / signature

000050

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
EMILY LANG
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
EMILY LANG, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 4TH DAY OF MARCH 2013
7. BY: Andrew P Sidamon-Eristoff
State Treasurer
8. NO: A481773
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Certificate Number: 127601562

Verify this certificate at

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

000051

I, Michele Konrad, of COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, do hereby declare that the copy attached hereto is a true photocopy of the assignment of International Patent Application PCT/US2010/56511 filed November 12, 2010.

Michele Konrad

Michele Konrad
Senior Legal Assistant - Patent
Colgate-Palmolive Company

Subscribed and sworn to
Before me this 26 day
of February 2013

x Emily Lang

EMILY LANG
NOTARY PUBLIC
STATE OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES NOV. 30, 2013

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, Catherine Lewus, Gregory Szewczyk, Sarita Mello, Kimdra Smith-Webster, Jason Nesta, Rensl Dillon, Evangelia S. Arvanitidou and Christine Cuiule (below referred to as ASSIGNORS), residing, respectively, as set forth hereinafter, have made an invention for which application for Letters Patent was filed in the United States Patent and Trademark Office as International Receiving Office for International Application No. PCT/US2010/56511 filed November 12, 2010, naming the ASSIGNOR(S) as inventor(s), and entitled **ORAL CARE PRODUCT AND METHODS OF USE AND MANUFACTURE THEREOF**; and

WHEREAS, Colgate-Palmolive Company, a corporation duly organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America and having its principal office and place of business at 300 Park Avenue, New York, New York 10022, and offices and place of business at 909 River Road, Piscataway, New Jersey 08855 (below referred to as "ASSIGNEE"), is desirous of obtaining the entire right, title and interest in and to the aforesaid invention and patent application and corresponding patent rights worldwide;

NOW, THEREFORE, in consideration of good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, ASSIGNOR(S), by these presents do sell, assign and transfer to ASSIGNEE, the full and exclusive right, title and interest in and to the aforesaid invention, the aforesaid Patent Application and all corresponding patent applications, all divisional, continuation, continuation-in-part, reissue, reexamination, and any additional patent applications which claim priority to the aforesaid Patent Application, and all Letters Patent or comparable rights issuing thereon in the United States and in all foreign countries, together with the right(s) of priority under the International Convention for the Protection of Industrial Property, Inter-American Convention Relating to Patents, Designs and Industrial Models, and any other international agreements to which the United States of America adheres, and the ASSIGNOR(S) hereby authorize and request the United States Commissioner of Patents and Trademarks and all foreign Patent Offices to issue all Letters Patent or comparable rights issuing on any application as aforesaid to ASSIGNEE, or to its successors, assigns or legal representatives;

ASSIGNOR(S) hereby covenant that ASSIGNOR(S) have full right to convey the entire interest herein assigned, and that ASSIGNOR(S) have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith;

ASSIGNOR(S) agree to communicate to ASSIGNEE or to its successors, assigns or legal representatives any and all facts known to them or any of them respecting said invention, and without further remuneration to testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuation, continuation-in-part, reissue and reexamination applications, make all rightful oaths and generally do all lawful acts to aid ASSIGNEE or its successors, assigns or legal representatives to obtain and enforce proper patent protection for said invention in all countries and to enhance or perfect ASSIGNEE's title in and to the invention and patent rights therein.

ASSIGNOR(S) hereby authorize attorneys for ASSIGNEE to enter on this document any applicable serial numbers and filing dates after ASSIGNOR(S') execution of this document.

This Assignment is effective as of: November 12, 2010.
(date of filing)

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 12th day of November 2010

Catherine Lewus
Catherine Lewus

State of New Jersey
Notary Public Commission
This is to Certify that
Brenda Matthews who resides in
ESSEX COUNTY is commissioned
a Notary Public to July 16, 2015

Address: 22 Union Hill Road
Denville, NJ 07834
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 12th day of November 2010 before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Brenda Matthews
NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 12 day of November 2010.

Gregory Szewczyk
Gregory Szewczyk

State of New Jersey
Notary Public Commission
This is to Certify that
Brenda Matthews who resides in
ESSEX COUNTY is commissioned
a Notary Public to July 16, 2015

Address: 29 Aberdeen Circle
Flemington, NJ 08822
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 12th day of November 2010 before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Brenda Matthews
NOTARY PUBLIC

000054

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 12th day of November 2010.

S. Mello
Sarita Mello

State of New Jersey
Notary Public Commission
This is to Certify that
Brenda Matthews who resides in
ESSEX COUNTY is commissioned
a Notary Public to July 16, 2015

Address: 202 Concord Place
North Brunswick, NJ 08902
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex
On this 10th day of November 2010, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Brenda Matthews
NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 12 day of November 2010.

Kimdra Smith-Webster
Kimdra Smith-Webster

State of New Jersey
Notary Public Commission
This is to Certify that
Brenda Matthews who resides in
ESSEX COUNTY is commissioned
a Notary Public to July 16, 2015

Address: 30 Chinkapin Court
Williamstown, NJ 08094
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex
On this 10th day of November 2010 before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Brenda Matthews
NOTARY PUBLIC

000055

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 12 day of November 2010



Jason Nesta

State of New Jersey
Notary Public Commission
This is to Certify that
Brenda Matthews who resides in
ESSEX COUNTY is commissioned
a Notary Public to July 16, 2015

Address: 30 Boulevard Road
Cedar Knolls, NJ 07927
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 12th day of November 2010, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.



NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 22nd day of Nov. 2010.



Rensl Dillon

State of New Jersey
Notary Public Commission
This is to Certify that
Brenda Matthews who resides in
ESSEX COUNTY is commissioned
a Notary Public to July 16, 2015

Address: 3 Beth Ann Way
Ewing, NJ 08638
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 22nd day of November 2010, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.



NOTARY PUBLIC

000056

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 12th day of

November 20 10

Evangelia S. Arvanitidou
Evangelia S. Arvanitidou

State of New Jersey
Notary Public Commission
This is to Certify that
Brenda Matthews who resides in
ESSEX COUNTY is commissioned
a Notary Public to July 16, 2015

Address: 16 Jackson Avenue
Princeton, NJ 08540
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 15th day of November 20 10 before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Brenda Matthews
NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 12 day of

November 2010.

Christine Cuiule
Christine Cuiule

State of New Jersey
Notary Public Commission
This is to Certify that
Brenda Matthews who resides in
ESSEX COUNTY is commissioned
a Notary Public to July 16, 2015

Address: 2 Ardleigh Court
Mount Laurel, NJ 08904
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 12th day of November 20 10 before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Brenda Matthews
NOTARY PUBLIC

BOGOTA D.C. ABRIL 19, 2013

TRADUCCION POR TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
(VERIFIQUE ANTES DE PROCEDER)

NR DE DOCKET DEL APODERADO: 9225-00-OC

CESION

EN TANTO QUE nosotros **Catherine Lewus; Gregory Szewczyk; Sarita Mello; Kimdra Smith-Webster; Jason Nesta; Rensl Dillon; Evangelina S. Arvanitidou and Christine Ccuiule**, (adelante denominados como los CEDENTES), residentes respectivamente como se indica adelante, hemos realizado un invento para el cual hemos radicado ante la Oficina de Patentes y Marcas Comerciales de Estados Unidos la solicitud Internacional Serie Nr. PCT/US2010/56511, radicada en Noviembre 12, 2010, citando a los CEDENTES como los inventores, titulado

PRODUCTO DE HIGIENE BUCAL Y SUS METODOS DE USO Y FABRICACION

(ORAL CARE PRODUCT AND METHODS OF USE AND MANUFACTURING THEREOF),

EN TANTO QUE Colgate Palmolive Company, una Corporación del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, con su oficina principal de negocios localizada en 300 Park Avenue, New York, New York, 10022, y oficinas y lugar de negocios en 909 River Road, Piscataway, New Jersey, 08855 (en adelante denominada el "CESIONARIO"), desea adquirir todo el derecho, título e interés y



en para el citado invento y la solicitud de patente y los correspondientes derechos de patente a nivel mundial;

AHORA POR LO TANTO, en consideración de buena y valuable compensación cuyo recibo y suficiencia son con la presente reconocidos, los Cedentes venden, ceden y transfieren, al CESIONARIO, todo el exclusivo derecho, título e interés en y para todos los mencionados inventos, la mencionada Solicitud de Patente, y para las correspondientes solicitudes de patente, y solicitudes divisionales, continuación, continuación-en-parte, re-emisión, re-examinación, y solicitudes adicionales de patente que se atribuyan prioridad sobre las mencionada Solicitud de Patente, y todos los Certificados de Patente y derechos comparables que se expidan en los Estados Unidos y demás países extranjeros, junto con el derecho o derechos de prioridad bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, la Convención Interamericana en relación con Patentes, Diseños y Modelos Industriales, y demás acuerdos internacionales a los cuales Estados Unidos adhiera, y los CEDENTES con la presente autorizan y solicitan al Comisionado de Patentes de los Estados Unidos, y demás Oficinas de Patentes extranjeras expedir dichos Certificados de Patente o derechos comparables sobre cualquier solicitud de acuerdo a lo arriba mencionado al citado CESIONARIO o a sus sucesores, cesionarios o representantes legales.

Los CEDENTES con la presente aceptan que los CEDENTES tienen todo el derecho para traspasar todo el interés cedido mediante la presente, y que los CEDENTES no han suscrito, ni suscribirán ningún acuerdo que pueda entrar en conflicto con la presente.

Los CEDENTES aceptan comunicar al CESIONARIO o a sus sucesores, cesionarios o representantes legales cualquiera y todos los hechos que lleguen a



su conocimiento o a cualquiera de ellos con respecto del invento arriba citado, y sin mas remuneración, testificar en cualquier proceso legal, firmar todos los documentos legales, firmar todas las solicitudes divisionales, continuación, continuación-en-parte, re-emisión, re-examinación, y solicitudes adicionales de patente, prestar todos los juramentos legales, y en general realizar todos los actos legales para que el citado CESIONARIO o sus sucesores, cesionarios o representantes legales obtengan y apliquen la correspondiente protección de patentes sobre dicho invento en todos los países, y para ampliar o perfeccionar el título del CESIONARIO sobre el invento y los derechos de patentes sobre el mismo.

Y los CEDENTES con la presente autorizan a los apoderados para el CESIONARIO registrar en este documento los números de serie que sean aplicables, y llenar la fechas después de la firma de este documento por parte de los CEDENTES.

Esta cesión entra en vigencia en NOVIEMBRE 12, 2010. (fecha de radicado)

EN FE DE LO CUAL, firmo y sello con fecha NOVIEMBRE 12, 2010.

(HAY FIRMA)

Catherine Lewus.

Dirección: 22 Union Hill Road

Denville, NJ 07834

Estados Unidos de América

Estado de Nueva Jersey



Condado de Middlesex

Hoy NOVIEMBRE 12, 2010, ante mi, Notario Público en y para el Estado y Condado arriba citados, personalmente compareció el firmante arriba citado, conocido para mi como la persona que firmó, quien firmó el instrumento que antecede en mi presencia.

(HAY FIRMA)

NOTARIO PUBLICO

ESTADO DE NEW JERSEY

Notario Publico Comisionado

La presente es para certificar que

Brenda Matthews quien reside en el condado Essex esta comisionada como notario Público hasta Julio 16th, 2015

EN FE DE LO CUAL, firmo y sello con fecha NOVIEMBRE 12, 2010.

(HAY FIRMA)

Gregory Szewczyk

Dirección: 29 Aberdeen Circle

Flemington, NJ 08822

Estados Unidos de América

Estado de Nueva Jersey

Condado de Middlesex



Hoy NOVIEMBRE 12, 2010, ante mi, Notario Público en y para el Estado y Condado arriba citados, personalmente compareció el firmante arriba citado, conocido para mi como la persona que firmó, quien firmó el instrumento que antecede en mi presencia.

(HAY FIRMA)

NOTARIO PUBLICO

ESTADO DE NEW JERSEY

Notario Publico Comisionado

La presente es para certificar que

Brenda Matthews quien reside en el condado Essex esta comisionada como notario Público hasta Julio 16th, 2015

EN FE DE LO CUAL, firmo y sello con fecha NOVIEMBRE 12, 2010

(HAY FIRMA)

Sarita Mello.

Dirección: 202 Concord Place

North Brunswick, NJ 08902

Estados Unidos de América

Estado de Nueva Jersey

Condado de Middlesex

Hoy NOVIEMBRE 12, 2010, ante mi, Notario Público en y para el Estado y Condado arriba citados, personalmente compareció el firmante arriba citado,



conocido para mi como la persona que firmó, quien firmó el instrumento que antecede en mi presencia.

(HAY FIRMA)

NOTARIO PUBLICO

ESTADO DE NEW JERSEY

Notario Publico Comisionado

La presente es para certificar que

Brenda Matthews quien reside en el condado Essex esta comisionada como notario Público hasta Julio 16th, 2015

EN FE DE LO CUAL, firmo y sello con fecha NOVIEMBRE 12, 2010

(HAY FIRMA)

Kimdra Smith-Webster.

Dirección: 30 Chinkapin Court

Williamstown, NJ 08094

Estados Unidos de América

Estado de Nueva Jersey

Condado de Middlesex

Hoy NOVIEMBRE 12, 2010, ante mi, Notario Público en y para el Estado y Condado arriba citados, personalmente compareció el firmante arriba citado, conocido para mi como la persona que firmó, quien firmó el instrumento que antecede en mi presencia.

(HAY FIRMA)



NOTARIO PUBLICO

ESTADO DE NEW JERSEY

Notario Publico Comisionado

La presente es para certificar que

Brenda Matthews quien reside en el condado Essex esta comisionada como notario Público hasta Julio 16th, 2015

EN FE DE LO CUAL, firmo y sello con fecha NOVIEMBRE 12, 2010

(HAY FIRMA)

Jason Nesta.

Dirección: 30 Boulevard Road

Cedar Knolls, NJ 07927

Estados Unidos de América

Estado de Nueva Jersey

Condado de Middlesex

Hoy NOVIEMBRE 12, 2010, ante mi, Notario Público en y para el Estado y Condado arriba citados, personalmente compareció el firmante arriba citado, conocido para mí como la persona que firmó, quien firmó el instrumento que antecede en mi presencia.

(HAY FIRMA)

NOTARIO PUBLICO

ESTADO DE NEW JERSEY



000064

Notario Publico Comisionado

La presente es para certificar que

Brenda Matthews quien reside en el condado Essex esta comisionada como notario Público hasta Julio 16th, 2015

EN FE DE LO CUAL, firmo y sello con fecha NOVIEMBRE 22, 2010

(HAY FIRMA)

Rensl Dillon.

Dirección: 3 Beth Ann Way
Ewing, NJ 08638
Estados Unidos de América

Estado de Nueva Jersey
Condado de Middlesex

Hoy NOVIEMBRE 22, 2010, ante mi, Notario Público en y para el Estado y Condado arriba citados, personalmente compareció el firmante arriba citado, conocido para mí como la persona que firmó, quien firmó el instrumento que antecede en mi presencia.

(HAY FIRMA)

NOTARIO PUBLICO

ESTADO DE NEW JERSEY

Notario Publico Comisionado

La presente es para certificar que



Brenda Matthews quien reside en el condado Essex esta comisionada como notario Público hasta Julio 16th, 2015

EN FE DE LO CUAL, firmo y sello con fecha NOVIEMBRE 12, 2010

(HAY FIRMA)

Evangelina S. Arvanitidou.

Dirección: 16 Jackson Avenue
Princeton, NJ 08540
Estados Unidos de América

Estado de Nueva Jersey
Condado de Middlesex

Hoy NOVIEMBRE 12, 2010, ante mi, Notario Público en y para el Estado y Condado arriba citados, personalmente compareció el firmante arriba citado, conocido para mi como la persona que firmó, quien firmó el instrumento que antecede en mi presencia.

(HAY FIRMA)

NOTARIO PUBLICO

ESTADO DE NEW JERSEY

Notario Publico Comisionado

La presente es para certificar que

Brenda Matthews quien reside en el condado Essex esta comisionada como notario Público hasta Julio 16th, 2015



EN FE DE LO CUAL, firmo y sello con fecha NOVIEMBRE 12, 2010

(HAY FIRMA)

Christine Cuiule.

Dirección: 2 Ardleigh Court
Mount Laurel, NJ 08904
Estados Unidos de América

Estado de Nueva Jersey
Condado de Middlesex

Hoy NOVIEMBRE 12, 2010, ante mi, Notario Público en y para el Estado y Condado arriba citados, personalmente compareció el firmante arriba citado, conocido para mí como la persona que firmó, quien firmó el instrumento que antecede en mi presencia.

(HAY FIRMA)

NOTARIO PUBLICO

ESTADO DE NEW JERSEY

Notario Publico Comisionado

La presente es para certificar que

Brenda Matthews quien reside en el condado Essex esta comisionada como notario Público hasta Julio 16th, 2015



000067

Yo, MICHELE KONRAD, DE COLGATE PALMOLIVE COMPANY, con la presente declaro que lo anexo a la presente es fiel fotocopia de la cesión de Solicitud de Patente Internacional PCT/US2010/56511, radicada en NOVIEMBRE 12, 2010.

(FIRMADO)

MICHELE KONRAD

Asistente Legal Superior –Patentes
Colgate Palmolive Company

SUSCRITO Y JURAMENTADO ANTE MI HOY FEBRERO 26, 2013.

(FIRMADO Y SELLADO)

EMILY LANG, NOTARIO PUBLICO, ESTADO DE NUEVA JERSEY, MI
COMISION EXPIRA NOVIEMBRE 30, 2013.

APOSTILLE

Convención de la Haya, Octubre 5, 1961

1. PAIS: **ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**
2. ESTE DOCUMENTO PUBLICO HA SIDO FIRMADO POR EMILY LANG
3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE SECRETARIO DE NOTARIO PUBLICO ESTADO DE NUEVA JERSEY



4. LLEVA EL SELLO/ESTAMPILLA DE EMILY LANG, NOTARIO
5. EN: TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL DIA **MARZO 04, 2013**
7. POR: ANDREW P. SIDAMON-ERISTOFF, TESORERO DEL ESTADO
8. NR. **A481773**
9. SELLO/ESTAMPILLA: GRAN SELLO DEL ESTADO DE NUEVA JERSEY
10. FIRMADO (HAY FIRMA)

CERTIFICADO NUMERO: **127601562**

VERIFIQUE ESTE CERTIFICADO EN:

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

CERTIFICADO DE AUTENTICIDAD: El suscrito Traductor e Intérprete Oficial juramentado, debidamente registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia, con el presente certifica que esta es una traducción al Idioma Castellano, del documento en Inglés **anexo para verificación. Cualquier reproducción anula la traducción, firma y sello.**

TRAINING AND EDUCATION SERVICES

Carrera 15 Nr. 99-13 Oficina 411.
Tel. (57 1) 623 2925 Fax (57 1) 218 2308. treseser1@yahoo.com
Bogotá – Colombia

FIDEL ANTONIO MURCIA MURCIA
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No. 488/94 Ministerio de Justicia

Fidel Murcia



000069

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0037708

Bogotá D.C., Abril 23 de 2013 - 09:38:46

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	23052	07/03/2013		450.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23059	07/03/2013		450.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23060	07/03/2013		450.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23061	07/03/2013		450.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23062	07/03/2013		450.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23063	07/03/2013		450.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23097	07/03/2013		320.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
			\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-104490-00000-0000

Fecha: 2013-04-24 14:49:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 71

000070

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 23 de 2013 - 09:38:47

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0037710

Bogotá D.C., Abril 23 de 2013 - 09:38:46

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	23052	07/03/2013		450.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23059	07/03/2013		450.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23060	07/03/2013		450.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23061	07/03/2013		450.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23062	07/03/2013		450.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23063	07/03/2013		450.000.00
RECIBO DE CA	999999999	23097	07/03/2013		320.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
2 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	60.000.00
			\$60.000.00

SON: **SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-104490- -00000-0000

Fecha: 2013-04-24 14:49:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 71

000071

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 23 de 2013 - 09:38:47

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

PI02-F08 (2009-11-18)



No. 13-104490- -00000-0000

Fecha: 2013-04-24 14:49:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 71