



No. 07-063441- -00008-0000

Fecha: 2011-10-07 16:15:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 523 RESPUESTA Folios: 13

As. 104.413

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **07 063441**– solicitud de patente de invención a favor de **COLGATE-PALMOLIVE COMPANY**. Título **COMPOSICIÓN PARA CUIDADO ORAL QUE COMPRENDE UN EXTRACTO DE MAGNOLIA Y UN EXTRACTO DE LÚPULO**.

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al concepto técnico numero 1972 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 15 de julio de 2011.

Con el ánimo de subsanar las objeciones planteadas por el señor Examinador, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio de 1-10 reivindicaciones, en donde no se amplía en ningún momento la materia inicialmente divulgada y encuentra entero sustento en la descripción.

1. Título

Siguiendo la sugerencia del señor Examinador solicitamos modificar el título por "Composición para cuidado oral que comprende un extracto de magnolia y un extracto de lúpulo". Consideramos que este título evidencia claramente el objeto de la invención, de acuerdo con las composiciones divulgadas en el pliego reivindicatorio.

2. Claridad

En primer lugar, es importante resaltar que la presente invención está dirigida a una composición que comprende un extracto de magnolia con un extracto de lúpulo, el cual consiste esencialmente en un ácido beta hidrogenado,. Dicha combinación puede ser usada en múltiples composiciones orales conocidas en el estado de la técnica, por lo que una especificación de otros componentes concretos limitaría excesivamente el alcance de la invención. El único requerimiento que necesita la combinación es un portador oral, que para un técnico medio en la materia está implícito en la expresión 'composiciones orales'.

Por otra parte, se han eliminado los términos objetados de las reivindicaciones. Las expresiones "un ingrediente", y "menor a" no aparecen en el nuevo pliego reivindicatorio, por lo que damos por superada dicha objeción.

Respecto a los porcentajes, se ha especificado en cada reivindicación con respecto a qué se da el porcentaje en peso, bien sea respecto al peso total de la composición, o al peso total del extracto.

En cuanto al sustento de las composiciones reivindicadas, es preciso mencionar que el uso de los componentes del extracto se encuentra divulgado y sustentado en la descripción. Por ejemplo, el párrafo 9 de la descripción explica de manera clara que el extracto de lúpulo puede referirse a un extracto natural, o a un *equivalente sintético o semi-sintético de dicho extracto o un componente activo de dicho extracto*. Similarmente, el párrafo 14 hace referencia a la preparación de ácidos hexahidrobeta ("HHBA") tales como hexahidrolupulona y hexahidrocolupulona, mientras que el párrafo 15 menciona la posibilidad de obtenerlos comercialmente. De manera análoga, se muestran definiciones y métodos para obtener componentes específicos de extracto de magnolia, como en el párrafo 19. En vista del sustento apropiado en la descripción y la referencia a otros documentos que pueden aclarar en mayor medida los procedimientos, un técnico medio en la materia está en capacidad de preparar las composiciones reivindicadas a partir de las enseñanzas de la presente solicitud.

Finalmente, es preciso mencionar que la Decisión 486 no contempla en ningún momento la obligación de presentar un ejemplo por cada posible realización de una invención. Únicamente menciona la posibilidad de incluir ejemplos con el mejor modo conocido de llevar a cabo la invención, lo cual se mostro a través del ejemplo 1.

De igual manera, es importante señalar que el ejemplo 1 especifica como componente "Extractos ácidos de lúpulo (HHBA)", por ejemplo hexahidrolupulona y hexahidrocolupulona, no el extracto en su totalidad como argumenta el señor Examinador. Por tanto, afirmamos que las composiciones reivindicadas tienen un sustento apropiado en la descripción, lo que permite a un técnico medio en la materia llevar a cabo la invención.

3. Novedad

En cuanto a la objeción de novedad en vista del documento JP2003113013 (D3), es necesario mencionar que la reivindicación 1 contiene características esenciales que no se han revelado en el estado de la técnica, y que por tanto la hacen novedosa.

En particular, el documento D3 no menciona o sugiere que el extracto de lúpulo consista esencialmente en un ácido beta hidrogenado. Como se hará evidente a continuación, esta característica esencial de la presente invención ofrece ventajas sobre el estado de la técnica, y constituye un aporte significativo a la misma.

4. Nivel Inventivo

En relación a las objeciones de nivel inventivo en vista de US5370863 (D2) y D3, vale la pena resaltar que no existe ninguna indicación o sugerencia en estos documentos, por sí solos o en combinación, que permitieran a una persona medianamente versada en la materia desarrollar la presente invención. Inicialmente, porque ninguno de los documentos sugiere combinar un extracto de magnolia con un extracto de lúpulo, que consiste esencialmente en un ácido beta hidrogenado. También porque el efecto sinérgico obtenido con dicha combinación no resultaría de ninguna manera obvio para el técnico medio enfrentado al problema técnico de la presente solicitud.

Para demostrar lo anterior, nos permitimos anexar una Declaración de uno de los inventores de la presente solicitud, Harsh Trivedi, en donde se explica el método que se usó para determinar el efecto sinérgico obtenido con las composiciones reivindicadas.

En la Declaración, se explica cómo se obtiene la concentración inhibitoria mínima (MIC, por sus siglas en inglés). Este método es ampliamente conocido en el estado de la técnica, y revela la menor concentración de agente antimicrobiano que inhibiría el crecimiento visible de microorganismos después de un día de incubación. Por tanto, entre menor sea la concentración, más efectivo será el agente antibacteriano.

Para determinar si existe un efecto sinérgico con una combinación de agentes antimicrobianos, se recurre a la concentración inhibitoria fraccional (FIC, por sus sigla en inglés). Para una descripción detallada del método utilizado se pueden consultar las patentes US6165447 y US6500409. La formula usada para determinar el valor de FIC es:

$$FIC = \frac{MIC_{deMagnoliaenMezcla}}{MIC_{deMagnoliaSola}} + \frac{MIC_{HHBAenMezcla}}{MIC_{deHHBASolo}}$$

Si el valor del FIC es menor o igual a 0,7, entonces el valor implica que hay sinergia entre los componentes (extracto de magnolia y extracto de lúpulo). Si el FIC se encuentra entre 0,7 hasta 1,3, el efecto es simplemente aditivo. Y si el valor del FIC es mayor a 1,3, entonces el efecto es antagonista.

Se realizaron experimentos con dos bacterias distintas que se encuentran frecuentemente en la cavidad oral (*A. viscosus* y *S. mutans*), con extracto de magnolia por sí solo, extracto de lúpulo consistente esencialmente en un ácido beta hidrogenado (HHBA) por sí solo, y una mezcla de ambos. Los valores FIC para la combinación fueron de 0,5156 y 0,3187. Por tanto, la combinación de magnolia y lúpulo mostraron una inesperada mejora en su actividad antibacteriana (efecto sinérgico) comparado con el extracto de magnolia, o el extracto de lúpulo por sí solos.

Respecto a los comentarios del señor Examinador,

"...aunque los datos mostrados por el solicitante muestran el efecto de sinergia evidente para la unión de ambos componentes (extracto de magnolia y compuesto de extracto de lúpulo) por la determinación de la concentración de inhibición fraccional una persona del oficio normalmente versada en la materia esperaría que la combinación de dos componentes de reconocido efecto antibacterial, tendrían un efecto sinérgico o por lo menos aditivo en su actividad..."

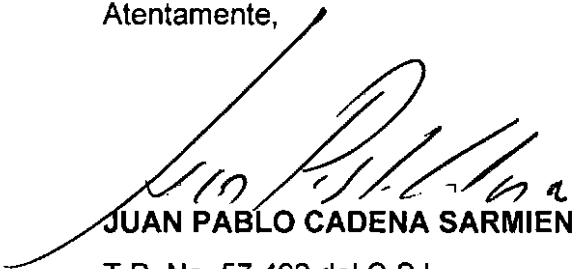
Estamos completamente en desacuerdo con la anterior conclusión, realizada evidentemente en retrospectiva y considerando los resultados obtenidos por esta invención, en clara contradicción con el modelo del técnico medio en la materia.. No hay ninguna enseñanza en los documentos D1, D2 ó D3 que sugieran la posibilidad de obtener un efecto sinérgico con a combinación reivindicada, ni siquiera una mezcla de los componentes reivindicados.

Aun asumiendo que la persona de oficio normalmente versada en la materia combinara los componentes reivindicados, está esperaría **a lo sumo un efecto aditivo** en la actividad antibacteriana de la combinación. Como se demostró a través de experimentos y pruebas aceptadas en el estado de la técnica, el efecto no es aditivo; es una clara sinergia, comportamiento que no esperaría la persona de oficio normalmente versada en la materia. De hecho, la presencia de un efecto sinérgico ha sido durante mucho tiempo un indicador de un efecto inesperado en los exámenes de patentabilidad, a razón de que este tipo de comportamiento no puede ser predicho a partir del conocimiento previo. Dicho efecto sinérgico es aceptado mundialmente como claro indicador de la actividad inventiva de composiciones. En conclusión, el *efecto de sinergia evidente* (cómo bien dice el señor Examinador) es un resultado inesperado, y por ende la presente invención no puede ser considerada obvia, y por tanto cumple satisfactoriamente con el requisito de nivel inventivo.

Hemos demostrado de manera concluyente que la combinación de un extracto de magnolia y un extracto de lúpulo, que consiste esencialmente en un ácido beta hidrogenado es novedosa y además tiene nivel inventivo, en virtud de la falta de sugerencias en el arte previo acerca de su combinación y por el efecto inesperado obtenido con dicha combinación. Es importante resaltar también, que la presente invención constituye un aporte significativo al estado de la técnica al ofrecer mejores composiciones orales antibacterianas.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la decisión 486.

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES

1. Una composición de cuidado oral que comprende:
 - 0,001 a 10% por peso de la composición de un extracto de magnolia, y
 - 0,001 a 10% por peso de la composición de un extracto de lúpulo, que consiste esencialmente en un ácido beta hidrogenado.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde el extracto de magnolia está presente en la composición oral en una concentración de 0,01% a 3% en peso.
3. La composición de la reivindicación 1, en donde el extracto de magnolia está presente en la composición oral en una concentración de 0,001% a 1% en peso.
4. La composición de la reivindicación 1, en donde el extracto de lúpulo está presente en la composición oral en una concentración de 0,01% a 3% en peso.
5. La composición de la reivindicación 1, en donde el extracto de lúpulo está presente en la composición oral en una concentración de 0,001% a 1% en peso.
6. La composición de la reivindicación 1, en donde el extracto de magnolia comprende honokiol en una cantidad de 2% a 95% por peso del extracto.
7. La composición de la reivindicación 1, en donde el ácido beta hidrogenado se selecciona del grupo conformado por: lupulona, colupulona, hexahidrolupulona, y hexahidrocolupulona.
8. La composición de la reivindicación 1, en donde el extracto de lúpulo comprende hexahidrolupulona en una cantidad de 10% a 50% por peso del extracto.
9. La composición de la reivindicación 1, en donde el extracto de lúpulo comprende hexahidrolupulona en una cantidad de 50% a 80% por peso del extracto.
10. La composición de la reivindicación 1, en donde la composición está en una forma seleccionada del grupo conformado por: un enjuague bucal, un polvo, un producto confitado, un producto animal, una pasta, y un gel.

U.S. Serial No. 11/244,693
Docket No.: 7624-00-OC

In the United States Patent and Trademark Office

Applicants: Trivedi, *et al.*

Serial No.: 11/244,693

Filing Date: October 6, 2005

For: Antibacterial and Anti-

Inflammatory Oral Care Composition

Examiner: Clark, Amy Lynn

Art Unit: 1655

Confirmation No.: 9545

Attorney Docket No.: 7624-00-OC

Mail Box Amendments
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

DECLARATION UNDER 37 C.F.R. §1.132 OF Harsh M. Trivedi

I, Harsh M. Trivedi, being over 18 years of age, declare, depose, and state the following:

I. BACKGROUND

1. My name is Harsh M. Trivedi. I am a Senior Technical Associate at the Colgate-Palmolive Company.

2. I have been involved in the field of oral care for over 11 years. I attach a copy of my curriculum vitae to this declaration.

3. I am a co-applicant and co-inventor of the invention described and claimed in pending U.S. Patent Application Serial No. 11/244,693. This application is subject to a Rejection described in an Office Action dated September 15, 2009.

II. COMPOSITIONS CONTAINING HOPS EXTRACT AND MAGNOLIA EXTRACTS HAVE UNEXPECTED PROPERTIES WHEN COMPARED TO THE SAME COMPOSITIONS CONTAINING ONLY HOPS EXTRACT OR ONLY MAGNOLIA EXTRACTS

4. Results from *in-vitro* Minimum Inhibitory Concentration (MIC) experiments conducted by me or under my direct supervision demonstrate that the combination of extracts of hops, known as HHBA, and extracts of magnolia provide an unexpected and synergistic improved anti-bacterial response, when compared to hops extracts alone, or magnolia extracts alone. The MIC test is well known, and is mentioned at paragraph [0007] of this specification. As is well known and would be understood by those having ordinary skill in the art, the MIC test reveals the lowest concentration of an antibacterial agent (or antimicrobial) that will inhibit visible growth of a microorganism after overnight incubation. Hence, the lower the concentration, the more effective antibacterial agent.

5. To assess whether a combination of antibacterial agents possess a synergistic effect, it is known to determine the Fractional Inhibitory Concentration (FIC) value of the combination. The FIC value can be determined using the procedures outlined in, for example, U.S. Patent Nos. 6,165,447 and 6,500,409, and is described in L. B. Quesnel, A. R. Al-Naijar and P. Buddhavudhikrai, "Synergism Between Chlorhexidine and Sulphadiazine," *Journal of Applied Bacteriology*, vol. 45, pages 397-405 (1978); and L. O. Garrod, H. P. Lambert, F. O'Grady and P. M. Waterworth in *Antibiotic and Chemotherapy*, pages 282-286 and 514-518. The formula used to determine the FIC value is as follows:

$$FIC = \frac{MIC_{\text{of Magnolia in mixture}}}{MIC_{\text{of Magnolia alone}}} + \frac{MIC_{\text{of HHBA in mixture}}}{MIC_{\text{of HHBA alone}}}$$

If the FIC is less than or equal to 0.7, then the value implies there is synergism between the components. If the FIC is from 0.7 to about 1.3, the effect is additive, and if the FIC is greater than 1.3, the effect is antagonistic.

6. The *in-vitro* MIC experiments were conducted using *A. viscosus* and *S. mitis*, two common bacteria in the oral cavity. The MIC of magnolia alone, the MIC of HHBA alone, and the MIC of the combination of the two were determined, and the FIC then was determined for both bacteria. The results are shown in the table below.

	<i>A. viscosus</i>		<i>S. mitis</i>	
	MIC	FIC	MIC	FIC
HHBA	0.1	0.5156	0.78	0.3187
Magnolia extract	31.3		31.3	

7. The results of this experiment reveal that compositions containing hops extract and extracts of magnolia have an unexpectedly improved anti-bacterial effect (synergistic effect), when compared to compositions having either hops extract without a magnolia extract or magnolia extract without hops extract.

III. CONCLUSION

8. As described above, compositions comprising hops extract and magnolia extracts have a synergistic anti-bacterial effect on common bacterial found in the oral cavity.

9. I declare that all statements made herein are of my own knowledge and all statements made on information and belief are believed to be true and further that the statements are made with knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code.

Dated: Jan 13 2010

By: Harsh M. Trivedi
Harsh M. Trivedi

Harsh M Trivedi
 30 Burniston Court
 Hillsborough, New Jersey 08844
 (908)359-8816; Harsh_Trivedi_700@comcast.net

Summary: Innovative researcher and experienced manager with 13 years experience in a Global Personal care company. Versatile communicator and presenter with hands on experiences in:

- Biofilm studies
- Natural/herbal products
- Immunology
- Oral care formulations
- Molecular biology

Professional Experience
Colgate-Palmolive, Piscataway, NJ

Senior Technical Associate

Feb 08-Present

Responsible for the discovery phase research – identification, development and evaluation of breakthrough mouthwash technologies and feedback and diagnostic related products specifically for oral care use. Development and implementation of a technology program on incorporating signals into products. Identify and prepare portfolio of solutions for Dry mouth

- Managed scientist to evaluate about 40+ ideas and technologies of which four key technologies are being pursued for the feedback and diagnostic development.
- Actives formulated in novel mouthwash bases and tested through battery of in-vitro tests. Human clinical studies planned for the most promising formulations.
- Formulated technology plan for signals and feedback to be incorporated in to products. Bought buy-in from management and implemented research to identify signals. Co-wrote invention records and developed prototypes of oral products. Identified external collaborators.

Senior Technical Associate (Soft Tissue Program Leader)

Dec/05-Feb/08

Led group of four PhD scientists in conducting research on multiple projects targeted to improving health of the soft tissue in the oral cavity. Projects required acquiring of resources, technologies setting up the methods and presenting results to senior VP on a regular frequency.

- Grew a soft tissue program to include multiple projects with lead scientists. Projects included Anti- inflammatory, Bone & Collagen, Antioxidant, and Anti-aging.
 - Identified, evaluated and established three Omic sciences for oral care use together with external collaborators. Obtained and managed \$300K for three independent innovation projects.
 - In six months achieved identification of actives and progressed three agents to proof of concept clinical testing.
 - Collaborated with external industry and academic partners to build science and manage project to a clinical end point.
 - Presented research work at National/international dental meetings.
 - Filed eleven invention records in each of the last three years and authored/coauthored several internal research reports.
-

-Led the efforts on natural actives for therapeutic use in oral care. identified several and demonstrated ten of them to have oral care benefits in human clinical studies.

Senior Technical Associate (Biofilm and Soft tissue Project leader)

March/04-Dec/05

Responsible for identification, development and evaluation of technologies that when incorporated in oral care formulations would enhance existing benefits or deliver new benefits to the product main focus on providing anti-plaque claim from a novel approach.

-Identified anti-attachment agent for biofilm control, determined its mechanism of action and conducted three proof of concept human clinical studies.

-Formulated academic and industry collaborations for the programs, sponsored work at these institutes. Linked clinical measurements to mode of action studies as well as built on clinical sciences of products.

-Sought novel technologies for dental plaque control and gum health. evaluated them and presented to management.

-Provided claims support for product launches, defended against competitor challenges and built data for line extension products.

Technical Associate (Project leader Next generation Colgate Total)

Feb/02-March/04

Leader for the advanced technology half of the project on Next Generation Colgate Total, responsible for compilation of all technologies relating to Triclosan replacement and enhancement and presenting monthly progress report on these to senior management.

-Identified and evaluated natural actives for Next generation Total

-Methodology development and modifications for plaque and gingival health i.e. artificial mouth, anti-inflammation & anti-oxidant

-Led efforts on Triclosan replacement and enhancement programs- a cross category team formed with set goals and deliverables

-Established anti-adhesion technology as means of plaque control

Senior Research Scientist

Feb/00- Feb/02

Focused research on method development and testing of agents and formulations for anti-plaque benefits.

-Evaluated anti-plaque efficacy of formulas using dynamic flow chemostat system.

-Developed test products (dentifrices, rinses & breath strips) and tested for antimicrobial, anti-inflammatory, antioxidant efficacies

-Set-up hierarchical test system for preclinical tests and obtained buy-in for clinical testing from management

-Led efforts on Triclosan replacement and Total enhancement projects

Research Scientist

Dec/96-Feb/00

Method development and evaluation of agents for efficacy

-Developed new plaque viability assays for in house clinical study

-Guided summer intern in determining preservatives for oral care formulas

-Determined synergism between active agents and patented the technology

Ortho Diagnostics, Raritan, New Jersey

Associate Scientist

June/96-Dec/96

- Developed methods using molecular biology tools to identify novel viruses and pathogens based on reverse transcriptase PCR technologies
- Wrote and executed programs using the Biacore system to understand protein-protein interactions

Education

- 11/95 M.S., Biochemistry. Univ. Of Medicine & Dentistry of NJ, Piscataway, NJ
Thesis: "Characterization of a catalytic core of a ubiquitin conjugating enzyme and preparation of GST-G α antibodies"
- 05/93 M.S., Cell Biology. Long Island University, Brookville, NY
- 05/90 B.S., Biology, Minor Chemistry. Long Island University, Brookville, NY

Publications

1. Virginia M Barnes, Harsh M Trivedi, Tao Xu, Matthew Mitchell, Mike Milburn, and Lining Guo. "Acceleration of Purine degradation by periodontal diseases." Journal Of Dental Research. 2009; 88(9): 851-855
2. Shoji Takenaka, Betsey Pitts, Harsh M. Trivedi and Philip S. Stewart. "Diffusion of Macromolecules in Model Oral Biofilms" Applied and Environmental Microbiology 2009;75 (6):1750-1753
3. Shoji Takenaka, Harsh M. Trivedi, Audrey Corbin, Betsey Pitts, and Philip S. Stewart. "Direct visualization of spatial and temporal patterns of Antimicrobial action within Model Oral biofilms" Applied and Environmental Microbiology 2008; 74 (6): 1869-1875
4. Miksa, D., Worrell, C., Richter, R., Barnes, V. M., Trivedi, H. M., Xu, T. "α-tocopherol delivery from a Zinc citrate dentifrice formulation; In vivo and In vitro correlation" Clinical Biochemistry (submitted 2007)
5. Li, Y., Saxena, D., Barnes, V.M., Trivedi, H.M., Ge, Y., Xu, T. "PCR-based denaturing gradient gel electrophoresis in the evaluation of oral bacteria" Oral Microbiology and Immunology. 2006; 21: 333-339
6. Xu, T., Deshmukh, M., Barnes, V. M., Trivedi, H.M., Du-thumm, L., Richter, R., Cummins, D., "Analysis of the Antibacterial Activity and Plaque Control Benefit of Colgate® Total® Dentifrice via Clinical Evaluation and Real-Time Polymerase Chain Reaction." The Journal of Clinical Dentistry Volume XVI, No. 4. 2005; pg 117-122
7. Xu, T., Deshmukh, M., Barnes, V. M., Trivedi, H.M., Cummins, D. "Effectiveness of a Triclosan/Copolymer Dentifrice on Microbiological and Inflammatory Parameters Associated with Periodontal Disease" Compendium of continuing Education in Dentistry 2004, Vol. 25 No. 7, 46-54.

8. Thieringer A. Heather. Singh Komal, Trivedi, Harsh and Inouye Masayori. "Identification and developmental characterization of a novel Y-box protein from *Drosophila melanogaster*." 1997; *Nucleic Acids Research Vol. 25 No. 23*, 4764-4770.
 9. Lim, Dongkwon, Trivedi Harsh and Nath Kamalendu "Determination of *Gardnerella Vaginalis* Genome size by Pulsed Field Gel Electrophoresis." 1994: *DNA Research 1*, pp.103-110.
-