

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-049271- -00000-0000

Fecha: 2014-03-07 15:15:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 42 43

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: COMPOSICIONES ESTABLES Y MÉTODOS PARA SU PREPARACIÓN

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL C07F 7/00

71. SOLICITANTE: GABA International Holding AG

DOMICILIO: Therwil, Suiza.

74. APODERADO SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-049271- -00000-0000

Fecha: 2014-03-07 15:15:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

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/EP2011/065681	Fecha 09 de Septiembre de 2011
Publicación Internacional No.		WO 2013/034196 A1	Fecha 14 de Marzo de 2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPOSICIONES ESTABLES Y MÉTODOS PARA SU PREPARACIÓN			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C07F 7/00		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
GABA International Holding AG			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: Grabetsmattweg CH-4106,		CORREO ELECTRONICO:	
CIUDAD: Therwil,		LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Suiza	
PAÍS DE RESIDENCIA: Suiza			
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1.CERESA,		Alan, Carlo	Suiza
2.HECKENDORN,		René	Suiza
3.MANNS,		Madeleine	Alemana
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA
1. Belchenring 33 CH-4123,		Allschwil,	Suiza
2. Landskronstrasse 54 CH-4056,		Basel,	Suiza
3. Lörracherstrasse 119 CH-4125,		Riehen	Suiza
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
LÓPEZ DÍAZ		SILVANA MARIA	C.C. 22.468.787 T.P. 147463 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° 14-016754 14-025199	Fecha 14/02/2014 07/03/2014
16	FIRMA DEL APODERADO :		
SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción 2. ☒ Reivindicaciones 3. ☐ Dibujos y/o figuras 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		9. ☒ Poderes, si fuera el caso 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ 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.	

COMPOSICIONES ESTABLES Y MÉTODOS PARA SU PREPARACIÓN

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a composiciones que contienen
5 ion de estaño acuosas estables y métodos de preparación y uso
de las mismas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los iones de estaño (divalentes) son susceptibles a la
10 oxidación por el oxígeno atmosférico, en particular en los
medios principalmente acuosas que se encuentran en estas
composiciones. La oxidación da iones estánnicos
(tetraivalentes), que hidrolizan ampliamente en el medio
acuoso para formar especies hidroxio o de óxido insolubles que
15 conducen a precipitados y turbidez. Este es, por ejemplo, no
deseado para cualquier análisis de iones de estaño
cuantitativos de las formulaciones para el cuidado oral, que
en consecuencia se deben hacer con la exclusión del oxígeno
del aire para evitar la pérdida de solubles, los iones de
20 estaño cuantificables como precipitados, no son iones
estánnicos, fácilmente cuantificables.

SUMARIO DE LA INVENCION

Algunas modalidades de la presente invención
proporcionan una composición que contiene iones de estaño
acuosa estable que comprende una fase líquida que comprende
estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II, uno o
más nitratos disueltos y un ácido carboxílico disuelto que es

no quelante para el estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II, la fase acuosa líquida tiene un valor de pH de 2 a 4.

Otras modalidades proporcionan el uso de uno o más
5 nitratos y un ácido carboxílico que es no quelante para el estaño en el estado formal de oxidación +II, para mejorar la estabilidad de estaño en el estado formal de oxidación +II contra la oxidación por el oxígeno molecular, en el que dichos uno o más nitratos, ácido carboxílico y estaño en el
10 estado formal de oxidación +II se disuelven en una fase acuosa líquida que tiene un pH de 2 a 4.

Aún otras modalidades proporcionan un procedimiento para mejorar la estabilidad de estaño en el estado formal de oxidación +II que está disuelto en una fase acuosa líquida
15 contra la oxidación por el oxígeno molecular, que comprende disolver en la fase líquida una o más sales de nitrato y un ácido carboxílico que es no quelante para el estaño en el estado formal de oxidación +II, y ajustar el pH de la fase acuosa líquida hasta 2 a 4.

20 Aunque otras modalidades proporcionan un procedimiento para la determinación cuantitativa de estaño en el estado formal de oxidación +II que está disuelto en una fase acuosa líquida, en donde el estaño en el estado formal de oxidación +II está determinado por una oxidación cuantitativa a los iones estánnicos, en donde la fase acuosa líquida comprende uno o más nitratos disueltos.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de una

formulación de cuidado oral, que comprende la mezcla de una composición que contiene ion de estaño acuosa estable que comprende una fase acuosa líquida con un ingrediente o excipiente de formulación de cuidado oral habitual.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La siguiente descripción de las modalidades preferidas es de naturaleza meramente ejemplar y no es en ningún modo pretendida para limitar la invención, su aplicación, o usos.

10 Tal como se utiliza a lo largo de la presente, los intervalos se utilizan como una forma abreviada para describir todos y cada uno de los valores que está dentro del intervalo. Cualquier valor dentro del intervalo puede ser seleccionado como la terminación del valor. Además, todas las
15 referencias citadas en este documento se incorporan para referencia en sus totalidades. En el caso de un conflicto en una definición en la presente descripción y el de una referencia citada, la presente descripción controla. A menos que se especifique lo contrario, todos los porcentajes y las
20 cantidades expresadas en este documento y en otros lugares en la especificación debe entenderse que se refieren a porcentajes en peso. Las cantidades dadas se basan en el peso del material activo.

El término "fase acuosa líquida" significa preferiblemente para los propósitos de la invención que la fase líquida es un líquido a temperatura ambiente. Por "acuoso" se entiende que la fase líquida contiene típicamente 70 a 99 por ciento en peso de agua, como se determina por la

valoración de Karl-Fischer, por lo que el límite superior del contenido de agua también puede ser determinado por las cantidades de los otros componentes que se encuentran en la fase líquida.

5 En algunas modalidades, la fase acuosa líquida tiene una viscosidad dinámica de no más de 1.500 mPa's a temperatura ambiente. En otras modalidades, la fase acuosa líquida tiene una viscosidad dinámica de 500 a 1500 mPa's a temperatura ambiente. En algunas modalidades, el oxígeno molecular es
10 oxígeno atmosférico solubilizado en la fase acuosa líquida.

Sorprendentemente, sin embargo ahora se ha observado que los nitratos disueltos, en particular, cuando se utilizan en combinación con un ácido carboxílico disuelto que es no quelante para el estaño disuelto en el estado formal de
15 oxidación +II y a un pH de 2 a 4, no altera apreciablemente su capacidad de oxidación por otros oxidantes dependientes del pH (por ejemplo, peryodatos, permanganatos, persulfatos, cloruro de hierro (III), percarboxilatos tales como ácido perbenzoico y ácido peracético, peroximonosulfato, peroxodisulfato) o independientes del pH, en donde
20 "independiente del pH" se entiende preferiblemente como independiente del pH en el intervalo de pH de 1 a 7, más preferiblemente de 2 a 6 (por ejemplo, halógenos moleculares tales como cloro, bromo o yodo molecular, en particular yodo molecular; triyoduro tal como triyoduro de potasio; hexacianoferratos tal como hexacianoferrato de potasio, o sales de plata tales como nitrato de plata o perclorato de plata).

Esto significa que las determinaciones cuantitativas de estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II mediante una etapa de oxidación cuantitativa de iones estánnicos en una fase acuosa que contiene nitratos no se ve afectada negativamente como tal, pero puede ejecutarse sin precauciones especiales contra el oxígeno atmosférico, tales como desgasificación y/o una atmósfera de gas inerte. El procedimiento para la determinación cuantitativa de estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II, incluyendo la detección de punto final, en la presencia de nitratos en la fase acuosa líquida puede ser análoga a la determinación correspondiente en una fase acuosa líquida desprovista de nitratos. La detección del punto final puede ser por el color, cuando el oxidante en sus estados oxidado y reducido tiene diferentes colores. Un ejemplo es, por tanto, una determinación oxidativa utilizando yodo o triyoduro molecular como oxidante; aquí la presencia de exceso de oxidante se puede mostrar por el color azul del complejo de yodo con almidón, mientras que el anión de yoduro reducido es incoloro. Un ejemplo adicional de detección de punto final es una detección electroquímica, cuando la presencia de exceso de oxidante no reducido ya es visible por un aumento potencial en un electrodo tal como un electrodo de platino. La determinación cuantitativa de estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II puede ser una determinación directa, es decir, en donde el estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II se valora directamente al punto final con el oxidante, o puede ser indirecto, es decir, un primer exceso

de oxidante se añade para oxidar todo el estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II a los iones estánnicos, y luego el exceso de oxidante se valora de nuevo con otro agente reductor, tal como tiosulfato, hasta el punto final.

5 Como se usa en este documento, el término "disuelve el estaño en el estado formal de oxidación +II" pretende abarcar todas las especies de estaño iónico en el estado formal de oxidación +II solubilizado en la fase acuosa líquida. Los ejemplos de tales especies de estaño son iones de estaño
10 hidratados, complejos iónicos o no iónicos solubles de iones de estaño y complejos hidroxio iónicos de iones de estaño. La fuente del estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II no es crítica y puede ser dada por la muestra que se va a analizar. Solamente a modo de ilustración el cloruro de
15 estaño, fluoruro de estaño, hidróxido de estaño, y sulfato de estaño se dan como ejemplos para la fuente.

En algunas modalidades, se utilizan los nitratos disueltos en la fase acuosa. El término "nitratos" abarca todas las especies inorgánicas solubles en agua que contienen
20 una o más porciones NO_3^- de cada uno (coordinado a un catión o como anión contador). Los ejemplos de nitratos son complejos de nitrato de cationes metálicos presentes en la fase acuosa, en particular de los iones de estaño que forman parte del estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II, contra-aniones de nitrato solvatados y ácido nítrico no disociado. Los aniones de nitrato solvatados se supone que son anión de nitrato solvatado por moléculas de agua y que tiene esencialmente cationes no en complejo, tales como

cationes de sodio, potasio o los cationes de fluoruros de amina (ver más abajo) como contraiones. Puesto que todos estas nitratos normalmente estarán en equilibrio termodinámico entre sí no es posible determinar las

5 cantidades molares de cada uno de estos nitratos individualmente. La característica común de todos estos nitratos es, sin embargo, que tras la alcalinización se convierten en aniones de nitrato solvatados por desprotonación y/o por precipitación de los cationes de

10 metales de cualquiera de los complejos de nitrato como hidróxidos u óxidos insolubles. Dichos nitratos disueltos se pueden obtener mediante la adición de una sal de nitrato, preferiblemente una sal de nitrato de metal alcalino (por ejemplo nitrato de litio, sodio o potasio), una sal de

15 nitrato de metal alcalinotérreo (por ejemplo nitrato de magnesio o calcio), o una sal de amonio o de tetraalquilamonio (por ejemplo, nitrato de amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio o tetrabutylamonio) a la fase acuosa. Más preferido es la adición de nitrato de la

20 forma de una sal de metal alcalino de los mismos, más preferiblemente como nitrato de sodio o de potasio.

En algunas modalidades, un ácido carboxílico que es no quelante para el estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II es opcionalmente co-usado. Se ha de entender que el complejo forma la constante K_{cb}

$$K_{cb} = \frac{[ML_n]}{[M][L]^n}$$

de la base conjugada del ácido para el estaño disuelto en el

estado formal de oxidación +II en como máximo diez veces la constante K_α que forma el complejo

$$K_\alpha = \frac{[MAc_2]}{[M][Ac]^2}$$

5 de acetato de estaño disuelto en el estado $\log(K_\alpha/K_a) \leq 1$ de oxidación +II. Esto es sinónimo de

En las fórmulas anteriores para K_{cb} y K_α $[M]$ es la concentración de estaño disuelto no en complejo en el estado formal de oxidación +II; $[L]$ es la concentración de base conjugada no en complejo; $[Ac]$ es la concentración de acetato
10 no en complejo; $[MAc_2]$ es la concentración de estaño disuelto en complejo con acetato en el estado formal de oxidación +II, y $[ML_n]$ es la concentración de estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II en complejo por el base conjugada en
15 cuestión (con n como el número de moléculas de base conjugada).

La determinación de tales K_{cb} y K_α se puede hacer electroquímicamente a temperatura ambiente en solución acuosa a un pH dos unidades por encima del valor pKa del par ácido
20 estudiado/base conjugada (por ejemplo, a 6.75 para el par ácido acético/acetato, cuando K_α está determinado); por

a) valores de trazado de

$$\ln \left(\frac{[M_0] - [M]}{([L_0] - n([M_0] - [M]))^n} \right)$$

contra los valores de $\ln([M])$, obtenidos en un momento dado, la concentración total constante de base conjugada, $[L_0]$, pero en concentraciones totales variables de estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II, $[M_0]$, el

correspondiente $[M]$ que se mide electroquímicamente con un electrodo selectivo de iones de estaño, tal como el descrito en Int. J. Electrochem. Sci. 5, pp 215-231 (2010),b) interpolando linealmente en la región Nernstiana (lineal) los
 5 pares de valores representados gráficamente, con una pendiente fija de 1, yc) la obtención de $\ln(K_{cb})$ o $\ln(K_a)$ como la intersección de la línea de interpolación obtenida con el eje y de la gráfica. Estas mediciones se pueden hacer en concentraciones lo suficientemente bajas (típicamente no más
 10 de 0.2 M, para ya sea $[L_0]$ y $[M_0]$) que las mismas concentraciones, no las actividades, se pueden utilizar en las fórmulas.

Ya que la base conjugada se le pide que ser no quelante para el estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II
 15 por la definición anterior, entonces aún más el propio ácido carboxílico será no quelante para el estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II.

En algunas modalidades, el ácido carboxílico no quelante es preferiblemente un ácido monocarboxílico no sustituido por
 20 cualquiera de los grupos hidroxil y/o se selecciona del grupo que consiste de ácidos alcanoicos lineales o ramificados C1-C4, ácidos alquenoicos sustituidos con alquilo opcionalmente, lineales C3-C5, y ácidos aril carboxílico C6-C14. Los ejemplos preferidos para ácidos monocarboxílicos no sustituidos por cualquiera de los grupos hidroxil son ácidos alcanoicos lineales o ramificados C1-C4 seleccionados del grupo que consiste en ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y ácido 2-metilpropiónico; ácidos alquenoicos

sustituídos con alquilo opcionalmente, lineales C3-C, seleccionados del grupo que consiste de ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido tíglico y ácido angélico; y ácidos aril monocarboxílicos C6-C14 seleccionados del grupo que consiste de ácido benzoico y ácido 1- o 2-naftalen carboxílico. Los ejemplos más preferidos para el ácido monocarboxílico no sustituido por cualquiera de los grupos hidroxí son ácidos alcanoicos lineales o ramificados C1-C4, y aún más preferido es ácido acético.

10 El ácido carboxílico puede, dependiendo del pH de la fase acuosa líquida, estar en equilibrio con una cierta cantidad de su base conjugada. Sin embargo, para los propósitos de la invención, no es necesario que la base conjugada esté presente en una cantidad tal como para formar
15 junto con el ácido libre un sistema amortiguador actual. Como se usa en la presente, "base conjugada del ácido" se refiere a las especies químicas que se obtienen del ácido carboxílico en cuestión por la eliminación del protón carboxilo; o, en el caso de ácidos policarboxílicos totalmente protonados, las
20 especies químicas que se pueden obtener por eliminación del primero (más ácido) protón carboxilo, o, en el caso de los ácidos policarboxílicos ya parcialmente desprotonados en sus grupos carboxilo, las especies químicas que se pueden obtener por eliminación de un protón más carboxilo. Se requiere que el ácido carboxílico para los fines de la invención sea disuelto en la fase acuosa. Esto implica que el ácido carboxílico tenga preferiblemente una solubilidad en agua de al menos aproximadamente 0.1 g / 100 ml de agua a temperatura

ambiente.

En algunas modalidades se requiere que el pH de la fase acuosa líquida en general esté en el intervalo de 2 a 4 con el co-uso de un ácido carboxílico no quelante. En algunas
5 modalidades, el pH de la fase acuosa líquida está en el intervalo de 2.5 a 3.5 y aún más preferiblemente en el intervalo de 2.7 a 3.3. En otras modalidades sin el co-uso del ácido carboxílico no quelante, el pH de la fase acuosa líquida está preferiblemente en el intervalo de 4 a 6, más
10 preferiblemente en el intervalo de 4.5 a 5.5 y aún más preferiblemente en el intervalo de 4.7 a 5.3.

La cantidad total de estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II no es crítica y puede ser determinada únicamente por el propósito previsto de la fase acuosa
15 líquida y/o la solubilidad anteriormente mencionada de la sal de los iones de estaño que se disuelve en la fase acuosa. La cantidad total de nitratos, que para los fines de la invención es la cantidad total de nitrógeno medible como aniones de nitrato, {N}, se elige preferiblemente de tal
20 manera que hay un exceso de nitratos sobre estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II. Un intervalo típico para la relación molar de los nitratos a estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II es 0.5:1 a 20:1 preferentemente 5:1 a 15:1. La combinación de la invención de nitratos y ácido carboxílico no quelante disueltos es un medio eficaz para la estabilización de fases acuosas líquidas que contienen estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II contra la oxidación por el oxígeno atmosférico

en medios ácidos.

Los nitratos disueltos solos, o en combinación con el ácido carboxílico no quelante, se pueden utilizar en, por ejemplo: a) aplicaciones analíticas en el que el contenido de estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II que deba determinarse cuantitativamente por oxidación, por lo que una descripción general de tales ensayo oxidativo ya se ha dado anteriormente. El ion de estaño acuoso estable que contiene la composición que comprende una fase acuosa líquida puede ser la fase líquida de una formulación de cuidado oral. Aquí, se ha observado que la eficacia de la combinación de la invención en la prevención de la oxidación de estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II no se ve afectada por los otros componentes que se encuentran en las fases líquidas de las formulaciones de cuidado oral. La fase acuosa líquida también puede ser un licor madre de un proceso de desestañación chatarra estañado. En tal proceso de desestañación, hervir el nitrato de potasio o sodio acuoso en medio alcalino, con el oxígeno atmosférico como co-oxidante, se utiliza habitualmente. El estaño oxidativamente disuelto debe ser precipitado cuantitativamente como óxido o hidróxido estánnico, con el estaño esencialmente no disuelto en el estado formal de oxidación +II que queda en el licor madre. Esta es una situación donde cantidades de trazas residuales de estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II necesitan determinarse cuantitativamente; tales trazas son muy propensas a ser degradadas por oxidación durante el análisis por el oxígeno oxidante y el oxígeno atmosférico y

por lo tanto necesitan particularmente de estabilización. Aquí, el nitrato normalmente ya está presente, y un ácido mineral o un ácido carboxílico no quelante puede ser añadido para cambiar el pH a un intervalo útil, para obtener un
5 espécimen de una fase acuosa líquida adecuada para el análisis,

b) ensayos en los que la eficacia de estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II se ensayó en varios aspectos, tales como en vista de la actividad antibacteriana.
10 Aquí, durante el ensayo, el estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II es otra vez propenso a ser convertido por oxidación a compuestos estánnicos insolubles y por lo tanto inactivos. La oxidación daría una eficacia artificialmente baja del estaño disuelto en el estado formal
15 de oxidación +II contra la bacteria evaluada; el uso de la combinación de la invención proporciona soluciones de ensayo estables que tienen un contenido de estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II que es estable durante la duración del ensayo.

20 c) Adicionalmente los nitratos, ácido carboxílico no quelante y estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II pueden ser pre-formados en otra modalidad preferida en una composición que comprende una fase acuosa líquida que tiene un pH de 2 a 4, para su uso como una solución intermedia o madre almacenable, que se puede añadir cuando y como sea necesario como un ingrediente en la preparación de formulaciones para el cuidado oral. Dado que tal solución intermedia o madre es de nuevo estable frente a la oxidación

por el oxígeno molecular, puede ser almacenada y manipulada en una instalación de producción para formulaciones para el cuidado oral en tanques o recipientes durante un tiempo prolongado y sin precauciones especiales para evitar la oxidación. Las formulaciones para el cuidado oral que se pueden preparar mediante el uso de tales soluciones intermedias o madre pueden ser cualquier tipo de formulación para el cuidado oral que contiene ion de estaño, que comprende habitualmente una fase acuosa líquida, tal como un enjuague bucal, una pasta de dientes, una solución relacionada o saliva artificial. Los otros ingredientes o excipientes necesarios para compensar tales formulaciones para el cuidado oral son convencionales y se pueden utilizar sin restricciones y en analogía a su utilización en formulaciones para el cuidado bucal correspondientes. Ya que esta solución intermedia o madre es ligeramente ácida con un pH de 2 a 4, se puede impartir directamente la formulación de cuidado oral terminada un pH que es fisiológicamente aceptable, es decir, tal como de 4 a 6, más preferiblemente de 4 a 5.

Otras áreas de aplicabilidad de la presente invención se harán evidentes a partir de la descripción detallada proporcionada en lo sucesivo. Se debe entender que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican la modalidad preferida de la invención, se proporcionan para fines de ilustración solamente y no están destinados a limitar el alcance de la invención.

EJEMPLOS**Ejemplo 1: Determinación analítica de estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II en un enjuague bucal**

La determinación se realiza mediante valoración
5 yodométrica potenciométrica usando un titulador automático
(Titrando 809 de Metrohm, Suiza), un electrodo de platino
(electrodo tipo 6.1204.310 de Metrohm, Suiza) y un electrodo
de referencia. El procedimiento es ilustrativo para un
contenido objetivo de hasta aproximadamente 400 ppm de estaño
10 disuelto en el estado formal de oxidación +II.

Aproximadamente 50 ml de solución de nitrato/ácido
acético (nitratos aproximadamente 2000 ppm y pH ca. 3 con la
adición de ácido acético) se transfirió a un vaso de
precipitados de 150 ml.

15 Con una pipeta volumétrica se añaden exactamente 50.0mL
de muestra.

Bajo agitación, se añaden exactamente 5.00 ml de la
solución KI_3 0.1 N estándar a la solución de medición
resultante. Este es un exceso de triyoduro sobre el estaño
20 disuelto en el estado formal de oxidación +II.

El restante triyoduro/yodo que no se reduce por el
estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II se
valora de nuevo justo después de la adición de la solución
estándar KI_3 con tiosulfato de sodio 0.1 M estándar hasta el
punto final. Al acercarse el punto final, como es visible por
el debilitamiento del color pardo del triyoduro, se puede
añadir un poco de almidón de papa, que se convertirá y
permanecerá azul mientras cualquier triyoduro está presente

debido a su formación de complejos de inclusión de yodo.

El contenido de estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II en ppm se calcula como

$$5 \quad \frac{(5.00-0.1 \cdot V) \cdot 5.935}{50.0} \cdot 1000$$

en donde V es el volumen de la solución de tiosulfato de sodio 0.1 M estándar agregada en el punto final (en mL).

10 ***Ejemplo 2: Determinación analítica de estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II en la pasta dental***

El principio, la instrumentación y la concentración objetivo máxima de estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II es como en el ejemplo 1.

15 Una cantidad exactamente conocida de muestra de pasta de dientes se pesa en un vaso de precipitados de 50 ml. Esta cantidad no debe ser tan grande como para que la cantidad molar de estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II supere 5 mmol. Se agregan 20.0 ml de solución de nitrato/ácido acético (véase el ejemplo 1) bajo agitación con
20 una barra magnética hasta que la muestra se disuelve completamente y la suspensión resultante es homogénea. La suspensión resultante se vierte en un tubo de ensayo de centrífuga de 50 ml desechable. El vaso de precipitados se enjuagó con 10.0mL de solución de nitrato/ácido acético y esto se añade al tubo de ensayo. Exactamente 10.0mL de éter dietílico se agregan al tubo de ensayo de centrífuga, el tubo se cierra con un tapa de corriente de solvente, se agita vigorosamente durante al menos 10 segundos y centrifuga a

4000rpm durante 10 minutos. Con una pipeta de plástico se retira cuidadosamente la fase de éter sobrenadante, transparente, y se desecha. El vial de centrífuga se cierra y se agita vigorosamente hasta que la suspensión es homogénea de nuevo. La suspensión resultante se vierte en un vaso de precipitados de 150 ml. El vial de centrífuga se enjuaga con aproximadamente 40 ml de solución de nitrato/ácido acético y esto se añade al vaso de precipitados. La solución de la muestra resultante se agitó durante al menos 20 minutos y se utiliza en la titulación.

La titulación de KI_3 y re-titulación del tiosulfato de sodio se realiza como en el ejemplo 1.

El contenido de estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II en ppm se calcula como

$$\frac{(5.00 - 0.1 \cdot V) \cdot 5.935}{m} \cdot 1000$$

en donde V es el volumen de la solución de tiosulfato de sodio 0.1 M estándar agregada en el punto final (en mL) y m es la cantidad pesada anterior de muestra de pasta de dientes en g.

Ejemplo 3: Medición del contenido de nitratos en una fase acuosa líquida

La fase acuosa se filtra en primer lugar para eliminar cualquier sólido, luego 1.0000 g $\pm$ 0.1 mg del filtrado se pesan exactamente en un recipiente y se añade agua para hacer un peso total de 20.0000 g $\pm$ 0.1 mg.

La determinación se realiza por cromatografía de iones en una muestra de 20 microlitros de esta solución:

Instrumento: Cromatógrafo de iones Dionex IC 25 con automuestreador AS 50 con un generador eluyente EG 40 con un cartucho de KOH EluGen.

Columna: Dionex Ion Pac AS 14, i.d. 4 mm, longitud 250 mm, con precolumna Ion Pac AG 14 A, i.d. 4 mm, longitud 50 mm.

Sistema de Supresión: Supresor Auto Regenerador de Aniones Dionex, (ASRS-ULTRA II i.d. 4mm).

Eluyente: solución de hidróxido de potasio 40 mM. Este eluyente alcalino convierte, al entrar en contacto con la muestra, todos los nitratos contenidos en el mismo en aniones de nitrato. Relación de flujo: 0.9 ml por minuto. La cantidad molar de aniones de nitrato $\{\text{NO}_3^-\}$ en micromoles en la muestra de 20 microlitros se evalúa a partir del área del pico de nitrato en el cromatograma de iones de la muestra, utilizando una curva de calibración de la cantidad molar de aniones de nitrato (en micromoles) vs área pico. Esta curva de calibración se prepara mediante la medición en las mismas condiciones cromatográficas de iones en alícuotas de 20 microlitros de soluciones que contienen cantidades molares conocidas, pero variables, de nitrato de potasio en un intervalo útil.

El valor numérico $\{\text{NO}_3^-\}$ así obtenido, en micromoles, es igual a la cantidad molar de nitrógeno medible en forma de iones nitrato, $\{\text{N}\}$ (en milimoles), en por encima de 1.0000 g de filtrado. Luego, en el supuesto de que todos los tipos de nitratos disueltos en la fase acuosa contengan una porción NO_3^- cada una (coordinada o como aniones), y luego dicho $\{\text{N}\}$

es directamente igual a la cantidad molar de los propios nitratos, disuelta en por encima de 1.0000 g de fase acuosa.

Ejemplo 4: Datos de estabilidad comparativos de las soluciones acuosas de nitrato de sodio y fluoruro de estaño (relación molar de nitrato:estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II 10:1)

Se probaron cinco soluciones de ensayo acuosas que contienen cada una 267 mg de SnF₂ y 1.2 g de nitrato de sodio por 500 ml de solución (contenido nominal de estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II 400 ppm, 0.03 M nitratos). Las soluciones de ensayo se dejan en contacto con el oxígeno atmosférico y se agita durante 2 días. El contenido actual de estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II se mide a intervalos usando un procedimiento similar al del Ejemplo 1.

Otras propiedades de las cinco soluciones de prueba y los contenidos actuales observados de estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II (ppm) son de acuerdo a la siguiente tabla:

Solución de prueba 1: modificador de pH no quelante, pH alrededor de 7	después de 5min	después de 3h	después de 30h
Que contiene 2.0g de acetato de sodio (=0.05M)			
	104	72	34
	La solución es turbia		
Solución de prueba 2: modificador de pH no quelante, pH alrededor de 3	después de 5min	después de 3h	después de 30h
Que contiene 2.0g de acetato de sodio (=0.05M) y 25mL de HCl 1M			
	380	384	34385
	La solución es transparente		
Solución de prueba 3: modificador de pH quelante, pH alrededor de 7	después de 5min	después de 3h	después de 30h

5

Que contiene 11g de gluconato de sodio ($\approx 0.05M$)			
	392	390	372
	La solución es transparente		
Solución de prueba 4: modificador de pH quelante, pH alrededor de 3	después de 5min	después de 3h	después de 30h
Que contiene 11g de gluconato de sodio ($\approx 0.05M$) y 25mL de HCl 1M			
	372	371	369
	La solución es transparente		
Solución de prueba 5: sin modificador de pH, pH alrededor de 5	después de 5min	después de 3h	después de 30h
	403	401	403
	La solución es transparente		

10

15

20

La solución de prueba 1 muestra que cuando se utiliza un modificador de pH desprotonado no quelante (acetato de sodio) y nitratos a pH neutro, el estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II se oxida rápidamente a iones estánnicos; se forma un precipitado óxido estánnico/hidróxido estánnico. La solución de prueba 2 muestra que cuando se utiliza un modificador de pH protonado no quelado (ácido acético) y los nitratos a pH ácido, el estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II comienza lentamente a volver a incrementarse algo hacia el valor nominal después de una pérdida inicial durante la preparación de la solución. La solución de prueba 3 muestra que cuando se utiliza un modificador de pH desprotonado quelante (gluconato de sodio) y nitratos a pH neutro, hay una ligera pérdida inicial de estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II que procede adicionalmente durante 30h. La solución de prueba 4 muestra que cuando se utiliza un modificador de pH protonado quelante (ácido glucónico) y nitratos a un pH ácido, hay una pérdida inicial de estaño disuelto en el estado formal de

oxidación +II que procede muy lentamente durante 30h. La solución de prueba 5 muestra que cuando se utilizan los nitratos, sin modificador del pH adicional a pH ligeramente ácido, el estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II se mantiene estable contra el oxígeno atmosférico en el contenido nominal durante 30h.

Los ejemplos y otras modalidades descritas en la presente son ejemplares y no pretenden ser limitantes en la descripción del alcance completo de composiciones y métodos de esta invención. Pueden hacerse cambios, modificaciones y variaciones equivalentes de las modalidades, materiales, composiciones y métodos específicos dentro del alcance de la presente invención, con resultados sustancialmente similares.

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la presente invención, se considera como novedad, y por lo tanto se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Una composición que contiene iones de estaño acuosa estable caracterizada porque comprende

una fase acuosa líquida que comprende:

5 estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II, nitratos disueltos; y

un ácido carboxílico disuelto que es no quelante para el estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II,

10 en donde la fase acuosa líquida tiene un valor de pH de 2 a 4.

2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el ácido carboxílico es un ácido monocarboxílico no sustituido por ningún grupo hidroxil.

3. La composición de conformidad con la reivindicación 1
15 o la reivindicación 2, caracterizada porque el ácido monocarboxílico se selecciona del grupo que consiste de ácidos alcanoicos lineales o ramificados C1-C4, ácidos alquenoicos sustituidos con alquilo opcionalmente, lineales C3-C y ácidos aril carboxílicos C6-C14.4. La composición de
20 conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizada porque el ácido carboxílico es un ácido alcanoico lineal o ramificado C1-C4.

5. La composición de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizada porque el ácido carboxílico es ácido acético.

6. El uso de una combinación de nitratos y un ácido carboxílico que es no quelante para el estaño en el estado formal de oxidación +II, para mejorar la estabilidad del

estaño en el estado formal de oxidación +II frente a la oxidación por el oxígeno molecular, dichos nitratos, ácido carboxílico y estaño en el estado formal de oxidación +II se disuelven en una fase acuosa líquida que tiene un pH de 2 a 4.

7. El uso de conformidad con la reivindicación 6, en donde el ácido carboxílico es un ácido monocarboxílico no sustituido por ningún grupo hidroxilo.

8. El uso de conformidad con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde el ácido carboxílico se selecciona del grupo que consiste en ácidos alcanoicos lineales o ramificados C1-C4, ácidos alquenoicos sustituidos con alquilo opcionalmente, lineales C3-C5 y ácidos aril carboxílicos C6-C14.

9. El uso de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde el ácido carboxílico es un ácido alcanoico lineal o ramificado C1-C4.

10. El uso de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en donde el ácido carboxílico es ácido acético.

11. Un proceso para mejorar la estabilidad de estaño en el estado formal de oxidación +II que está disuelto en una fase acuosa líquida contra la oxidación por el oxígeno molecular, caracterizado porque comprende disolver en la fase líquida una sal de nitrato y un ácido carboxílico que es no quelante para el estaño en el estado formal de oxidación +II, y ajustar el pH de la fase acuosa líquida a 2 hasta 4.

12. El proceso de conformidad con la reivindicación 11,

caracterizado porque el ácido carboxílico es un ácido monocarboxílico no sustituido por ningún grupo hidroxil.

13. El proceso de conformidad con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, caracterizado porque el ácido
5 carboxílico se selecciona del grupo que consiste de ácidos alcanoicos lineales o ramificados C1-C4, ácidos alquenoicos sustituidos con alquilo opcionalmente, lineales C3-C5, ácidos aril carboxílicos C6-C14 y aminoácidos.

14. El proceso de conformidad con una cualquiera de las
10 reivindicaciones 11 a 13, caracterizado porque el ácido carboxílico es un ácido alcanoico lineal o ramificado C1-C4.

15. El proceso de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizado porque el ácido carboxílico es ácido acético.

16. Un proceso para la determinación cuantitativa de
15 estaño en el estado formal de oxidación +II que está disuelto en una fase acuosa líquida, caracterizado porque el estaño en el estado formal de oxidación +II está determinado por una oxidación cuantitativa a los iones estánnicos, en donde la
20 fase acuosa líquida comprende nitratos disueltos.

17. El proceso de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque la fase acuosa líquida comprende además un ácido carboxílico disuelto que es no quelante para el estaño disuelto en el estado formal de oxidación +II y tiene un valor de pH en el intervalo de 2 a 4.

18. El proceso de conformidad con la reivindicación 16 o la reivindicación 17, caracterizado porque el ácido carboxílico es un ácido monocarboxílico no sustituido por

ningún grupo hidroxil.

19. El proceso de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, caracterizado porque el ácido carboxílico se selecciona del grupo que consiste en ácidos
5 alcanoicos lineales o ramificados C1-4, ácidos alquenoicos sustituidos con alquilo opcionalmente, lineales C3-C5 y ácidos aril carboxílicos C6-C14.

20. El proceso de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 16 o 19, caracterizado porque el ácido
10 carboxílico es un ácido alcanoico lineal o ramificado C1-C4.

21. El proceso de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, caracterizado porque el ácido carboxílico es ácido acético.

22. El proceso de conformidad con la reivindicación 16,
15 caracterizado porque la fase acuosa líquida no contiene ningún ácido carboxílico y tiene un valor de pH de 4 a 6.

23. El proceso de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 21, caracterizado porque la oxidación de iones estánnicos se hace con un oxidante independiente del
20 pH.

24. El proceso de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque el oxidante independiente del pH es yodo o triyoduro.

25. Un proceso para la preparación de una formulación de cuidado oral, caracterizado porque comprende mezclar la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y un ingrediente o excipiente de formulación cuidado oral habitual.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen en la presente composiciones que contienen
ion de estaño acuosas estables y métodos de preparación y uso
5 de las mismas.

10

15

20

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 March 2013 (14.03.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/034196 A1

(51) International Patent Classification:

C07F 7/00 (2006.01) C01G 19/04 (2006.01)
A61K 8/19 (2006.01) G01N 31/16 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2011/065681

(22) International Filing Date:

9 September 2011 (09.09.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(71) Applicant (for all designated States except US): **GABA INTERNATIONAL HOLDING AG** [CH/CH]; Grabetsmattweg, CH-4106 Therwil (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **CERESA, Alan, Carlo** [CH/CH]; Belchenring 33, CH-4123 Allschwil (CH). **HECKENDORN, René** [CH/CH]; Landskronstrasse 54, CH-4056 Basel (CH). **MANNS, Madeleine** [DE/CH]; Lörracherstrasse 119, CH-4125 Riehen (CH).

(74) Agents: **JENKINS, Peter David** et al.; Page White & Farrier, Bedford House, John Street, London Greater London WC1N 2BF (GB).

(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, QA, RO, RS, RU, RW, 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: STABLE COMPOSITIONS AND METHODS FOR PREPARING THE SAME

(57) Abstract: Described herein are stable aqueous stannous ion containing compositions and methods of preparing and using the same.

WO 2013/034196 A1

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Carrera 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

GABA INTERNATIONAL HOLDING AG

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en
Grabetsmattweg, CH-4106 Therwil Suiza.

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**, con Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 de Barranquilla, y tp. 147463 y/o **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, con Cédula de Ciudadanía No. 66.783.790 de Palmira Valle, y tp. 141563 con domicilio en Bogotá, Colombia, 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 hicieren.

Dado y firmado en

a los

días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned
Michael F. Morgan

legal representative(s) of

GABA INTERNATIONAL HOLDING AG

an organization existing under the laws of Switzerland

and in present execution of its business activity, domiciled at
Grabetsmattweg, CH-4106 Therwil Switzerland.

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**, identification card No. 22.468.787 of Barranquilla, and tp. 147463 and/or **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, identification card No. 66.783.790 of Palmira Valle, and tp. 141563 residing in Bogotá Colombia, 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 object 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 25 day of July of 2013

Michael F. Morgan
Patent Counsel

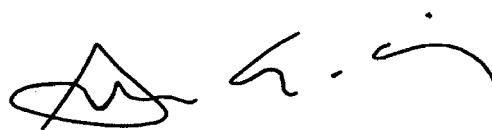
APOSTILLE

(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 13TH DAY OF JANUARY 2014
7. BY: Andrew P Sidamon-Eristoff
State Treasurer
8. NO: A508773
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Certificate Number: 130806619

Verify this certificate at

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

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/EP2011/065681 filed September 9, 2011.

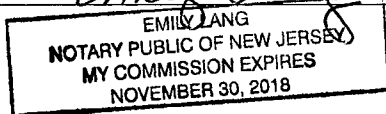
Michele Konrad

Michele Konrad
Senior Legal Assistant - Patent
Colgate-Palmolive Company

Subscribed and sworn to
Before me this 8 day
of January 2014

X

Emily Lang



ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, **Alan Carlo Ceresa, René Heckendorn and Madeleine Manns** (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/EP2011/065681, filed September 9, 2011, naming the ASSIGNOR(S) as inventor(s), and entitled **STABLE COMPOSITIONS AND METHODS FOR PREPARING THE SAME**; and

WHEREAS, GABA International Holding AG, a corporation duly organized and existing under the laws of Switzerland and having its principal office and place of business at Grabetsmattweg, 4106 Therwil, Switzerland (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 International Patent Application and all corresponding foreign patent applications, all divisional, continuation, continuation-in-part, reissue, reexamination, and any additional United States Patent applications which claim priority to the aforesaid International 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;

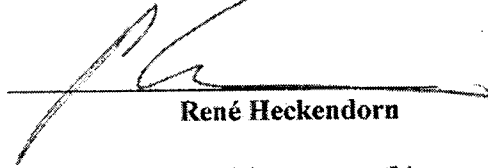
ASSIGNOR(S) hereby covenant that ASSIGNOR(S) have full right to convey the entire interest herein assigned, and that ASSIGNOR(S) have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith;

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 the International Application No. and the filing date after ASSIGNOR(S)' execution of this document.

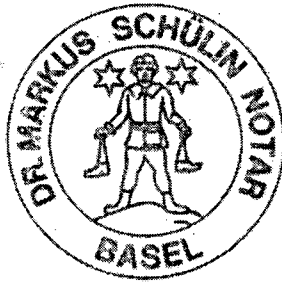
This Assignment is effective as of: September 9, 2011.
(date of filing)

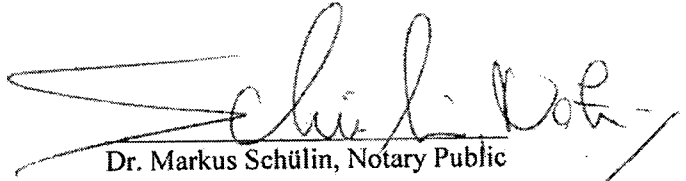
IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 30th (thirtieth) day of August 2011 (two thousand and eleven).


René Heckendorn

Address: Landskronstrasse 54
CH-4056 Basel, Switzerland

On this 30th (thirtieth) day of August 2011 (two thousand and eleven), before me, **Dr. Markus Schülin**, Notary Public in and for Basel (Switzerland), personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.




Dr. Markus Schülin, Notary Public

Leg. Prot. 209/2011

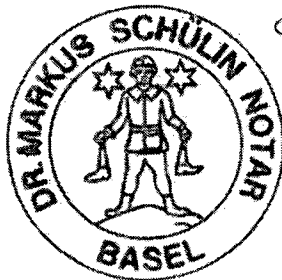
IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 6th (sixth) day of September 2011 (two thousand and eleven).

M. Manns

Madeleine Manns

Address: Lörracherstrasse 119
CH-4125 Riehen, Switzerland

On this 6th (sixth) day of September 2011 (two thousand and eleven), before me, Dr. Markus Schülin, Notary Public in and for Basel (Switzerland), personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.



Dr. Markus Schülin
Dr. Markus Schülin, Notary Public

Leg. Prot. 214/2011

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 6th (sixth) day of September 2011 (two thousand and eleven).

Alan Carlo Ceresa

Alan Carlo Ceresa

Address: Belchenring 33
CH-4123 Allschwil, Switzerland

On this 6th (sixth) day of September 2011 (two thousand and eleven), before me, Dr. Markus Schülin, Notary Public in and for Basel (Switzerland), personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Dr. Markus Schülin
Dr. Markus Schülin, Notary Public

Leg. Prot. 215/2011

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:

EMILY LANG
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE:

NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
4. PORTA EL SELLO/ESTAMPA DE:

EMILY LANG, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL 13 DE ENERO DE 2014
7. por Andrew P. Sidamon-Eristoff

Tesorero de Estado.
8. NO: A508773
9. SELLO/ETAMPA
10. FIRMA:

(Rúbrica)



Número de Certificado: 130806619
Verificar este certificado en
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

9278-00-CO-01-GB

Yo, Michele Konrad, de COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, por medio del presente declaro que la copia anexa al presente es una fotocopia fiel de la cesión de la Solicitud de Patente Internacional PCT/EP2011/065681 presentada el 9 de Septiembre de 2011.

[Rúbrica]

Michele Konrad
Asistente Legal Senior – Patentes
Colgate-Palmolive Company

Suscrito y jurado
Ante mí hoy 8
de Enero de 2014

x [Rúbrica]

EMILY LANG
NOTARIO PUBLICO
ESTADO DE NEW JERSEY
MI COMISION VENCE EL 30 DE NOVIEMBRE DE 2018

CESION

CONSIDERANDO QUE, nosotros, **Alan Carlo Ceresa, René Heckendorn, y Madeleine Manns** (a continuación referidos como los CEDENTES), con domicilio, respectivamente, como se establece de aquí en adelante, hemos hecho una invención para la cual la Solicitud para Título de Patente fue presentada en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos en la Oficina de Recepción Internacional para Solicitud Internacional No. PCT/EP2011/065681, presentada el 9 de septiembre de 2011, mencionando a los CEDENTE(S) como inventor(es), y titulada, **“COMPOSICIONES ESTABLES Y MÉTODOS PARA SU PREPARACIÓN”**, y

CONSIDERANDO QUE, Gaba International Holding AG, una corporación debidamente organizada y existente bajo las leyes de Suiza y con oficinas y lugar de negocios en Grabetsmattweg, 4106 Therwil, Suiza, y oficinas y lugar de negocios en 909 River Road, Piscataway, New Jersey 08854 (a continuación referido como “CESIONARIO”), está deseoso de obtener todo derecho, título e interés en y para la invención antes mencionada y solicitud de Patente así como derechos de patente correspondientes a nivel mundial;

AHORA, POR LO TANTO, conforme a una consideración buena y valiosa, cuya recepción y suficiencia se reconocen por medio del presente, el CEDENTE(S), por la presente vende, cede y transfiere al CESIONARIO, el completo y exclusivo derecho, título e interés en y para la invención antes mencionada, la Solicitud de Patente Internacional antes mencionada y todas las solicitudes de Patente extranjeras correspondientes, todas las solicitudes de Patente de los Estados Unidos divisionales, de continuación, continuación-en-parte, reexpedición, reexaminación, y cualesquiera adicionales, mismas que reclamen prioridad a la Solicitud Internacional antes mencionada, y todos los Títulos de Patente o derechos comparables que se expidan sobre la misma en los Estados Unidos y en todos los Países extranjeros, junto con los derechos de prioridad bajo la Convención Internacional

para la Protección de Propiedad Industrial, Convención Interamericana relacionada con Patentes, Diseños y Modelos Industriales, y cualquier otro acuerdo internacional al cual se adhieran los Estados Unidos de América, y el CEDENTE(S) por la presente autoriza y solicita al Comisionado de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos y todas las Oficinas de Patente Extranjeras a expedir todos los Títulos de Patente o derechos comparables en cualquier solicitud como se mencionó anteriormente al CESIONARIO, o a sus sucesores, asignados o representantes legales;

EL CEDENTE(S), por la presente conviene que el CEDENTE(S) tiene el completo derecho para conferir el interés total aquí cedido, y que el CEDENTE(S) no ha ejecutado, y no ejecutará, ningún acuerdo en conflicto con el presente;

EL CEDENTE(S) acuerda comunicar al CESIONARIO o sus sucesores, asignados, o representantes legales cualquiera y todos los hechos conocidos por ellos o cualquiera de ellos respecto a dicha invención, y sin mayor remuneración para testificar en cualquier proceso legal, firmar todos los documentos legales, ejecutar todas las solicitudes divisionales, de continuación, continuaciones-en-parte, reexpediciones y reexaminaciones, hacer todos los juramentos y generalmente hacer todos los actos legales para ayudar al CESIONARIO o sus sucesores, asignados o representantes legales a obtener y hacer valer la protección apropiada de la patente para dicha invención en todos los países y mejorar o perfeccionar el derecho del CESIONARIO en y para la invención y derechos de patente del mismo.

EL CEDENTE(S) por la presente autoriza a los abogados para que el CESIONARIO ingrese en este documento cualquier número de serie aplicable y fechas de presentación después de la ejecución de este documento por parte del CEDENTE(S).

Esta Cesión tiene vigencia a partir del 9 de Septiembre de 2011
(fecha de presentación)

(Hoja 1 de 3)

Expediente del Apoderado No. 9278-00-GB

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Yo, he puesto mi firma y sello este día 30 (treinta) de Agosto de 2011 (dos mil once).

[Rúbrica]
René Heckendorn

Dirección: Landskronstrasse 54
CH-4056 Basel, Suiza

Hoy 30 (treinta) de agosto de 2011 (dos mil once) ante mí, Dr. Markus Schülin, un Notario Público en y para Basel (Suiza), personalmente compareció el arriba firmante, sabido por mí que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

[SELLO REDONDO] [Rúbrica]
Dr. Markus Schülin, Notario Público

Leg. Prot. 209/2011

(Hoja 2 de 3)

Expediente del Apoderado No. 9278-00-GB

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Yo, he puesto mi firma y sello este día 6 (seis) de Agosto de 2011 (dos mil once).

[Rúbrica]

Madeleine Manns

Dirección:

Lorracherstrasse 119
CH-4125 Riehen, Suiza

Hoy 6 (seis) de Septiembre de 2011 (dos mil once) ante mí, Dr. Markus Schülin, un Notario Público en y para Basel (Suiza), personalmente compareció el arriba firmante, sabido por mí que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

[SELLO REDONDO]

[Rúbrica]

Dr. Markus Schülin, Notario Público

Leg. Prot. 214/2011

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Yo, he puesto mi firma y sello este día 6 (seis) de Agosto de 2011 (dos mil once).

[Rúbrica]

Alan Carlo Ceresa

Dirección:

Belchnring 33
CH-4123 Allschwil, Suiza

Hoy 6 (seis) de Septiembre de 2011 (dos mil once) ante mí, Dr. Markus Schülin, un Notario Público en y para Basel (Suiza), personalmente compareció el arriba firmante, sabido por mí que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

[SELLO REDONDO]

[Rúbrica]

Dr. Markus Schülin, Notario Público

Leg. Prot. 215/201

(Hoja 3 de 3)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0016754

Bogotá D.C., Febrero 12 de 2014 - 17:03:19

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

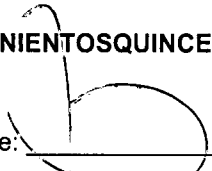
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	617584870	11/02/2014	71.020.500.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1. TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-049271- -00000-0000

Fecha: 2014-03-07 15:15:58
Tra. 11 PATENTE Y II
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 42 43

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

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

, Febrero 12 de 2014 - 17:03:37

41

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0025199

Bogotá D.C., Marzo 06 de 2014 - 10:34:39

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	25187	06/03/2014		7.002.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
15	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	465.000.00
				\$465.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

*****_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-049271- -00000-0000

Fecha: 2014-03-07 15:15:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: **43**

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

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

Marzo 6 de 2014 - 10:34:41

42



No. 14-049271-00000-0000

Fecha: 2014-03-07 15:15:58
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 43

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD

- ☐ 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 ☐