



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-134481-00000-0000

Fecha: 2014-06-20 15:27:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

SOLICITANTE

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL G01N 33/68

71. SOLICITANTE: COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

DOMICILIO: New York, Estados Unidos de América

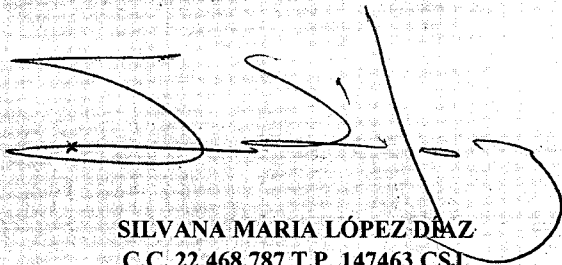
74. APODERADA SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-134481- -00000-0000 Fecha: 2014-06-20 15:27:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 5
---	--

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/US2011/066078	Fecha 20 de Diciembre de 2011
Publicación Internacional No.		WO 2013/095367 A1	Fecha 27 de Junio de 2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) G01N 33/68		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY			TIPO
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 300 Park Avenue New York,		No. TELÉFONO:	
CIUDAD: New York 10022,		CORREO ELECTRONICO:	
PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América		LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de América	
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1.ZAIDEL,		Lynette	Estadunidense
2.MILLER,		Steven	Estadunidense
3.CARPENTER,		Guy	Inglesa
4.PROCTOR,		Gordon	Irlandesa
5.BARTLETT		David	Inglesa
6.MOAZZEZ,		Rebecca	Inglesa
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA
1. 510 Cranford Avenue,		Cranford, New Jersey 07016,	Estados Unidos de América
2. 66 Sycamore Lane,		Skillman, New Jersey 08558,	Estados Unidos de América
3. c/o King's College Dental Institute Guy's & St Thomas' Hospital Great Maze Pond,		London SE1 9RT	Gran Bretaña
4. c/o King's College Dental Institute Guy's & St Thomas' Hospital Great Maze Pond,		London SE1 9RT,	Gran Bretaña
5. c/o King's College Dental Institute Guy's & St Thomas' Hospital Great Maze Pond,		London SE1 9RT,	Gran Bretaña
6. c/o King's College Dental Institute Guy's & St Thomas' Hospital Great Maze Pond,		London SE1 9RT,	Gran Bretaña
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	Nº 14-058436 14-062402	Fecha 04/06/2014 12/06/2014
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 Nº de folios 16		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones Nº Reivindicaciones: 21		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras Nº folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0058436

Bogotá D.C., Junio 04 de 2014 - 07:44:01

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	596597595	03/06/2014	99.651.000.00

*** 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. 14-134481- -00000-0000

Fecha: 2014-06-20 15:27:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

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

Junio 4 de 2014 - 07:44:16

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0062402

Bogotá D.C., Junio 12 de 2014 - 10:20:23

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	596597606	12/06/2014	9.393.000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
11 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	341.000.00
				\$341.000.00

SON: **TRESCIENTOS CUARENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-134481- -00000-0000

Fecha: 2014-06-20 15:27:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

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

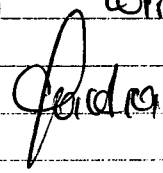
Junio 12 de 2014 - 10:20:25

3

	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia:	Fecha: <u>14</u> / <u>6</u> / <u>20</u> AAAA MM DD	Recorrido: <u>4</u>	
2020			
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-134481	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD ☒
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: El cd anexo contiene un total de Archivos. 1 Archivo en formato PDF lo cual fue procesado en el folio 5 correctamente 
--

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILID. ☐

☐ 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 ☐

6

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

ANTECEDENTES

[0001] A medida que aumenta el conocimiento sobre la erosión y se incrementa su impacto entre los ortodoncistas y los pacientes, crece la necesidad de abordajes con los que pueda diagnosticarse correctamente la fuente de la erosión y puedan identificarse los individuos que presenten una susceptibilidad incrementada a la erosión. A diferencia de las caries, que producen lesiones profundas localizadas debajo de la superficie, a causa de una exposición prolongada a los ácidos producidos por las bacterias, la erosión es el resultado de la disolución y al ablandamiento de la superficie del esmalte. Esto puede deberse a una exposición breve y frecuente a los ácidos provenientes de la dieta, que se caracterizan por un pH bajo, lo que puede dar como resultado el ablandamiento y la pérdida de minerales, especialmente en combinación con un lavado con una pasta dental abrasiva. Los ácidos provenientes de la dieta, tales como el ácido cítrico, resultan particularmente dañinos, no solamente debido a su pH ácido, sino también a su capacidad de quelar el calcio, que da como resultado una disolución adicional del esmalte.

[0002] La película adquirida del esmalte (AEP) constituye una protección natural parcial contra los ataques ácidos sobre el esmalte. La AEP contiene iones de calcio y de fosfato, proteínas y enzimas. La formación de la película es un proceso complejo con múltiples pasos, en el cual inicialmente tiene lugar la unión de las proteínas precursoras, tales como la estaterina y las proteínas ricas en prolina, que luego sirven como sitios de unión para otras proteínas (tales como las mucinas). La maduración abarca el entrecruzamiento y la desfosforilación de las proteínas de la película y la unión de las bacterias que

forman la placa en las últimas etapas, es decir, después de 2 horas. La composición de la película depende en gran medida del contenido de saliva, que varía con su velocidad de flujo, su estimulación, el momento del día o la dieta, entre otros factores. La velocidad de flujo de la saliva afecta notablemente el pH, los componentes iónicos y la capacidad de amortiguación de la saliva.

[0003] La erosión puede ser el resultado de diversas condiciones, por ejemplo, una exposición frecuente a los ácidos provenientes de la dieta o a los ácidos gástricos o la ausencia de una cantidad suficiente de saliva (xerostomía). Los pacientes que padecen erosión de origen gástrico normalmente se identifican evaluando la severidad y la localización del daño erosivo (en las superficies palatales superiores), mientras que los pacientes que padecen xerostomía suelen identificarse realizando una inspección visual de la saliva y una medición de su velocidad de flujo. Hay una relación entre la erosión y una ingesta incrementada de bebidas ácidas, una disminución en la velocidad de flujo de la saliva y una reducción en el pH o la capacidad de amortiguación de la saliva, que suelen ser el resultado de una disminución en su velocidad de flujo. Sin embargo, algunos pacientes que presentan una velocidad de flujo salival normal y que no presentan signos de exposición al ácido gástrico padecen daños erosivos causados por la dieta, incluso cuando se minimiza la exposición a los ácidos provenientes de la dieta, por lo que podría inferirse que presentan una susceptibilidad incrementada a la erosión, potencialmente relacionada a la AEP. Existe la necesidad de un método simple y confiable con el que pueda identificarse este subconjunto de pacientes altamente susceptibles con el propósito de aplicarles un tratamiento apropiado,

particularmente en el contexto de los estudios clínicos que se realizan para evaluar el efecto de los agentes activos para el cuidado de la boca que tienen por objeto reducir, mitigar o controlar la erosión dental que es causada por los ácidos provenientes de la dieta.

RESUMEN

[0004] Sorprendentemente, se ha descubierto que los pacientes que presentan susceptibilidad a la erosión del esmalte causada por la dieta se caracterizan (1) por un nivel significativamente más bajo de la proteína mucina 5B y/o de la proteína anhidrasa carbónica 6 y/o por un nivel significativamente más alto de la proteína estaterina en las muestras de saliva de toda la boca, así como (2) por una concentración significativamente más baja de las proteínas totales, de la estaterina y/o del calcio en las muestras de la AEP, en comparación con los grupos de control saludables, con flujos salivales y dietas similares. Estos factores pueden usarse para identificar aquellos pacientes que presentan susceptibilidad a la erosión, en función de métodos de diagnóstico basados en el análisis de la concentración de las proteínas totales, en el análisis del calcio y en la identificación de las proteínas en la saliva y en la película. Debido a que las muestras que han analizarse son muestras de saliva y de la película salival, su recolección es sencilla, por lo que puede obtenerse abundante información relacionada con el contenido de proteínas y de minerales.

[0005] Por consiguiente, en algunas formas de realización de la presente invención, se provee un método para identificar un paciente que presenta una susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte, que comprende uno de los siguientes pasos, o ambos:

- (i) obtener una muestra de saliva de toda la boca del paciente y medir el nivel de la proteína mucina 5B, el nivel de la proteína anhidrasa carbónica 6 y/o el nivel de la proteína estaterina en la saliva, donde un nivel más bajo de la proteína mucina 5B, un nivel más bajo de la proteína anhidrasa carbónica y/o un nivel más alto de la proteína estaterina con relación al valor de control respectivo son indicativos de una susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte; o
- (ii) obtener una muestra de la película adquirida del esmalte (AEP) del paciente y medir la concentración de las proteínas totales, de la estaterina y/o del calcio en la AEP, donde un nivel más bajo de cada uno de estos componentes con relación al valor de control respectivo es indicativo una susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte.

[0006] En algunas formas de realización, la erosión es causada por la dieta.

[0007] Otras áreas de aplicación de la presente invención han de resultar evidentes a partir de la descripción detallada que se provee a continuación. Ha de comprenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, donde se detallan formas de realización preferidas de la invención, solamente se proveen con fines ilustrativos y no tienen por objeto limitar el alcance de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0008] La siguiente descripción de las formas de realización preferidas se provee meramente a modo de ejemplo y no tiene por objeto limitar el alcance de la invención, su aplicación o su uso.

[0009] En algunas formas de realización de la presente invención, se provee un método (el método 1) con el que puede identificarse un paciente que presenta una susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte, que comprende uno o más de los siguientes pasos, por ejemplo, 2, 3, 4 ó 5 de los siguientes pasos, o bien la totalidad de ellos (6):

- (i) medir la concentración de la mucina 5B en una muestra de saliva de toda la boca, que por ejemplo, puede ser saliva no estimulada proveniente de la totalidad de la boca (UWMS) del paciente, donde una concentración de la mucina 5B más baja que el valor de control es indicativa de una susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte;
- (ii) medir la concentración de la anhidrasa carbónica 6 en una muestra de saliva de toda la boca, que por ejemplo, puede ser saliva no estimulada proveniente de la totalidad de la boca (UWMS) del paciente, donde una concentración de la anhidrasa carbónica 6 más baja que el valor de control es indicativa de una susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte;
- (iii) medir la concentración de la estaterina en una muestra de saliva de toda la boca, que por ejemplo, puede ser saliva no estimulada proveniente de la totalidad de la boca (UWMS) del paciente, donde una concentración de la estaterina más alta que el valor de control es indicativa de una susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte;
- (iv) medir la concentración de las proteínas totales en una muestra de la película adquirida del esmalte (AEP) del paciente, donde una concentración de las proteínas totales más baja que el valor de control es indicativa de una susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte;

(v) medir la concentración de la estaterina en una muestra de la película adquirida del esmalte (AEP) del paciente, donde una concentración de la estaterina más baja que el valor de control es indicativa de una susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte; o

(vi) medir la concentración del calcio en una muestra de la película adquirida del esmalte (AEP) del paciente, donde una concentración del calcio más baja que el valor de control es indicativa de una susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte.

Por ejemplo, en la invención se provee

1.1. El método 1, donde el paciente no ingiere sólidos o líquidos durante al menos una hora, por ejemplo, durante al menos dos horas antes de tomar las muestras.

1.2. El método 1 ó 1.1, donde el paciente es un paciente del que se ha determinado que presenta una susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte debido a que cumple con uno o más de los criterios que se detallan a continuación.

Parámetro	Rango indicativo de la susceptibilidad a la erosión
Mucina 5B (UWMS)	< 250 µg/ml
Anhidrasa carbónica 6 (UWMS)	< 35 µg/ml
Estaterina (UWMS)	> 15 µg/ml
Estaterina en la AEP después de 1 hora	< 30 ng
Calcio en la AEP después de 1 hora	< 0,001 mmol/mm ²

1.3. El método 1.2, donde el paciente es un paciente del que se ha determinado que presenta una susceptibilidad incrementada a la erosión del

esmalte debido a que cumple con al menos dos de los criterios que se detallaron en el método 1.2.

1.4. Cualquiera de los métodos precedentes, que comprende medir la mucina 5B, la anhidrasa carbónica y la estaterina en una muestra de saliva de toda la boca.

1.5. Cualquiera de los métodos precedentes, donde la muestra de la AEP del paciente se toma colocando en su boca bloques de hidroxiapatita o de esmalte montados en una bandeja o una férula palatal durante 0,5-2 horas, por ejemplo, durante aproximadamente 1 hora, retirando los bloques de la boca del paciente y recolectando la AEP de los bloques.

1.6. Cualquiera de los métodos precedentes, que también comprende someter el paciente del que se ha determinado que presenta una susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte a un tratamiento basado en la administración sobre los dientes de una cantidad eficaz de un agente o un producto apropiado para prevenir o reducir la erosión de la dentina o del esmalte seleccionado entre los siguientes:

- (a) un tratamiento con fluoruro, que puede seleccionarse entre un enjuague bucal con fluoruro o una pasta dental con una concentración elevada de fluoruro;
- (b) una pasta dental que comprende fosfato de calcio o abrasivos con calcio, tales como el pirofosfato de calcio, el dihidrato de fosfato de dicalcio o el carbonato de calcio, o una composición para el cuidado de la boca que comprende L-arginina, en forma libre o de sal;
- (d) un agente o un esmalte que pueden unirse a las áreas donde hay dentina expuesta;

- (e) un producto para el cuidado de la boca que comprende iones de estaño;
- o
- (f) un producto para el cuidado de la boca que contiene iones de calcio.

[0010] En algunas formas de realización de la presente invención, también se provee un conjunto de elementos (*kit*) con el que puede diagnosticarse la susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte, que comprende medios para medir la concentración de la mucina 5B, de la anhidrasa carbónica 6 y/o de la estaterina, por ejemplo, que comprende anticuerpos contra dichas proteínas, junto con instrucciones para usarlo.

[0011] En la invención también se provee el uso de los anticuerpos contra la mucina 5B, contra la anhidrasa carbónica 6 y/o contra la estaterina en la manufactura de un conjunto de elementos para diagnosticar la susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte.

[0012] En algunas formas de realización, en la presente invención se proveen métodos para identificar un mamífero que presenta una susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte, que comprenden

- (a) obtener una muestra de saliva de toda la boca de la cavidad oral del mamífero;
- (b) medir la concentración de uno o más de los siguientes biomarcadores:
 - i) la mucina 5B,
 - ii) la anhidrasa carbónica 6 o
 - iii) la estaterina; y
- c. comparar la concentración de la mucina B, de la anhidrasa carbónica 6 y/o de la estaterina con el valor de control respectivo;

donde dicho valor de control es la concentración del biomarcador en cuestión en una muestra de saliva de toda la boca tomada de la cavidad oral de un mamífero que no padece erosión en el esmalte;

donde una concentración de la mucina 5B más baja que el valor de control correspondiente para la mucina 5B es indicativa de una susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte;

donde una concentración de la anhidrasa carbónica 6 más baja que el valor de control correspondiente para la anhidrasa carbónica 6 es indicativa de una susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte; y

donde una concentración de la estaterina más alta que el valor de control correspondiente para la estaterina es indicativa de una susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte. En algunas formas de realización, la erosión del esmalte es causada por la dieta.

[0013] En algunas formas de realización, la muestra de saliva de toda la boca comprende saliva no estimulada proveniente de la totalidad de la boca. En otras formas de realización, la muestra de saliva de toda la boca se obtiene con estimulación.

[0014] En algunas formas de realización, el mamífero es un mamífero del que se ha determinado que presenta una susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte debido a que cumple con uno o más de los criterios que se detallan a continuación.

Parámetro	Rango indicativo de la susceptibilidad a la erosión
Mucina 5B (UWMS)	< 250 µg/ml
Anhidrasa carbónica 6 (UWMS)	< 35 µg/ml

Estaterina (UWMS)	> 15 µg/ml
-------------------	------------

[0015] En algunas formas de realización, el mamífero es un mamífero del que se ha determinado que presenta una susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte debido a que cumple con al menos dos de los criterios que se detallan a continuación.

Parámetro	Rango indicativo de la susceptibilidad a la erosión
Mucina 5B (UWMS)	< 250 µg/ml
Anhidrasa carbónica 6 (UWMS)	< 35 µg/ml
Estaterina (UWMS)	> 15 µg/ml

[0016] En algunas formas de realización de la presente invención, se proveen métodos que también comprenden someter el mamífero del que se ha determinado que presenta una susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte a un tratamiento basado en la administración de una cantidad eficaz de un agente o un producto apropiado para prevenir o reducir la erosión de la dentina o del esmalte en la cavidad oral de dicho mamífero.

[0017] En algunas formas de realización, el agente o el producto apropiado para prevenir o reducir la erosión de la dentina o del esmalte se selecciona entre un enjuague bucal con fluoruro, una pasta dental con una concentración elevada de fluoruro, una pasta dental que comprende fosfato de calcio o abrasivos con calcio, tales como el pirofosfato de calcio, el dihidrato de fosfato de dicalcio o el carbonato de calcio, una composición para el cuidado de la boca que comprende L-arginina, en forma libre o de sal, un agente o un esmalte que puede unirse a la dentina, una composición para el cuidado de la

boca que comprende una fuente de iones de estaño o una combinación de dos o más de éstos.

[0018] En algunas formas de realización, se provee un conjunto de elementos con el que puede diagnosticarse la susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte en un mamífero, que comprende medios para medir la concentración de la mucina 5B, de la anhidrasa carbónica 6 y/o de la estaterina en una muestra de saliva de toda la boca tomada de la cavidad oral del mamífero, junto con instrucciones para usarlo.

[0019] En algunas formas de realización, el mamífero se selecciona entre un ser humano, un felino o un canino. En algunas formas de realización, el mamífero es un ser humano.

[0020] En algunas formas de realización de la presente invención, se provee el uso de anticuerpos contra la mucina 5B, contra la anhidrasa carbónica 6 y/o contra la estaterina en la manufactura de un conjunto de elementos para diagnosticar la susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte en un mamífero.

[0021] En otras formas de realización de la presente invención, se provee un método para identificar un mamífero que presenta una susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte, que comprende

- (a) obtener una muestra de la película adquirida del esmalte (AEP) de la cavidad oral del mamífero;
- (b) medir la concentración de uno o más de los siguientes biomarcadores:
 - i) las proteínas totales,
 - ii) la estaterina o
 - iii) el calcio; y

(c) comparar la concentración de las proteínas totales, de la estaterina y/o del la concentración del calcio con el valor de control respectivo;

donde dicho valor de control es la concentración del biomarcador en cuestión en una muestra de la AEP tomada de la cavidad oral de un mamífero que no padece erosión;

donde una concentración de las proteínas totales más baja que el valor de control correspondiente para las proteínas totales es indicativa de una susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte;

donde una concentración de la estaterina más baja que el valor de control correspondiente para la estaterina es indicativa de una susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte; y

donde una concentración del calcio más baja que el valor de control correspondiente para el calcio es indicativa de una susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte.

[0022] En algunas formas de realización, el mamífero es un mamífero del que se ha determinado que presenta una susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte debido a que cumple con uno de los criterios que se detallan a continuación, o con ambos.

Parámetro	Rango indicativo de la susceptibilidad a la erosión
Estaterina en la AEP después de 1 hora	< 30 ng
Calcio en la AEP después de 1 hora	< 0,001 mmol/mm ²

[0023] En algunas formas de realización, se provee un conjunto de elementos para diagnosticar la susceptibilidad incrementada a la erosión en un mamífero, que comprende medios para medir el calcio, la estaterina y/o las

proteínas totales en una muestra de AEP que se ha formado durante 1 hora o más.

[0024] En el contexto de la presente, los rangos se usan como medios abreviados para hacer referencia a la totalidad de los valores que abarcan. Cualquiera de los valores en los rangos puede ser tomado como uno de sus límites. Por otro lado, todas las referencias que se citan se incorporan en la presente a modo de referencia en su totalidad.

[0025] De haber un conflicto entre una definición provista la presente invención y una definición proveniente de una referencia citada, la presente invención ha de servir como control.

[0026] A menos que se indique lo contrario, todos los porcentajes y las cantidades que se mencionan en la presente y en otras partes de esta memoria descriptiva se expresan como porcentajes en peso. Las cantidades que se describen están basadas en el peso activo del material.

EJEMPLO

Ejemplo 1

[0027] Se llevó a cabo una prueba clínica para identificar los marcadores de la susceptibilidad a la erosión del esmalte. Los criterios de enrolamiento incluyeron (i) una velocidad de flujo salival superior a 0,2 ml/minuto en ausencia de estimulación y (ii) la ausencia de signos de daño erosivo causado por el ácido gástrico o de una función salival anormal.

[0028] Se examinaron dos grupos de pacientes (n = 30 cada uno): uno comprendió pacientes que no presentaban signos de erosión causada por la dieta ("control"), y el otro comprendió pacientes que presentaban signos de erosión causada por la dieta ("erosión"). Los pacientes en ambos grupos fueron

sometidos a una dieta similar y presentaron velocidades de flujo salival normales. Se tomaron muestras de la AEP colocando en la boca de los pacientes bloques de hidroxiapatita o de esmalte montados en una bandeja o una férula palatal durante 1 hora, retirando los bloques de la boca de los pacientes y recolectando la AEP de los bloques. También se tomaron muestras de la AEP de los incisivos de los pacientes.

[0029] Análisis de la mucina 5b, de la anhidrasa carbónica 6 y de la estaterina en la saliva. Se sometieron muestras de saliva no estimulada proveniente de la totalidad de la boca (UWMS) a análisis de inmunotransferencia para la mucina 5b, para la anhidrasa carbónica 6 y para la estaterina. Se llevó a cabo un análisis semicuantitativo en el que se comparó la intensidad de la coloración de los anticuerpos con referencias purificadas de la mucina 5b, de la anhidrasa carbónica 6 y de la estaterina. Hubo aproximadamente 25% menos mucina 5b ($p < 0,05$) y anhidrasa carbónica 6 ($p < 0,05$) en las muestras de saliva de toda la boca que se tomaron de los pacientes que padecían erosión que en las muestras que se tomaron de los controles. Por otro lado, hubo significativamente más estaterina (aproximadamente el doble) en las mismas muestras ($p < 0,001$).

[0030] Contenido de proteínas totales en la AEP que se formó después de 1 hora in situ. Mediante el uso del ensayo BCA, se comparó la cantidad de proteínas totales en la AEP, que se recolectó con dispositivos Sialostrip. No hubo diferencias en el contenido de proteínas totales en la AEP que se formó durante más de 2 horas en los incisivos nativos superiores de los controles y de los pacientes que padecían erosión. En contraste, la AEP que se obtuvo de los bloques de hidroxiapatita o de esmalte que fueron montados en férulas durante

1 hora presentó diferencias significativas ($p < 0,01$ y $p < 0,05$, respectivamente, $n = 18$ por grupo). Sobre la base de esto, puede concluirse que la AEP se formó más lentamente en el grupo que padecía erosión.

[0031] Estaterina en la AEP después de 1 hora de exposición in situ.

Sobre la base del análisis de proteínas específicas en la AEP, se determinó que hubo pocas diferencias en el nivel de la mucina o de la anhidrasa carbónica 6 (cabe aclarar que fue posible detectar estas proteínas en numerosos sujetos), aunque se observó una reducción clara en el nivel de la estaterina.

[0032] Calcio en la AEP después de 1 hora de exposición in situ.

Sobre la base del análisis de los iones (ICP/MS) en la AEP que se formó en un disco de hidroxiapatita durante 1 hora, se determinó que hubo una cantidad significativa de calcio y de fósforo. Además, el nivel del calcio fue significativamente mayor en el grupo de control que en el grupo que padecía erosión. Mediante el uso de la misma técnica de elución, se determinó que se eluyó muy poco calcio o fósforo de los discos de hidroxiapatita que no fueron tratados con saliva, por lo que podría inferirse que el calcio y el fósforo estuvieron asociados a una proteína de la saliva que fue absorbida.

[0033] En resumen, se recolectaron muestras de saliva y de la película

del esmalte de grupos grandes de sujetos saludables y de sujetos que padecían erosión. El uso de análisis basados en esmalte o en hidroxiapatita en los pacientes humanos no arrojó resultados contradictorios. Por el contrario, los resultados fueron similares en todos los ensayos que se realizaron. Es necesario llevar a cabo un estudio más detallado del ensayo de ICP/MS, aunque hasta el momento no se ha comprobado que haya diferencias entre los

dos grupos. Sobre la base del análisis del perfil, puede inferirse que la película tuvo un efecto protector que difirió entre los grupos. La susceptibilidad incrementada a la erosión podría atribuirse a una disminución en la velocidad de formación de la película. Aunque no se detectaron diferencias en la cantidad de proteínas entre los dientes (incisivos) de los propios sujetos, sí se las detectó en los bloques de esmalte o de hidroxiapatita que se montaron en férulas. La velocidad de formación de la película puede depender de la concentración de los constituyentes de la película en la saliva, pero también puede estar afectada por la degradación causada por los microbios o por otros factores iónicos.

[0034] Sobre la base de los ejemplos precedentes, se han desarrollado métodos de diagnóstico basados en el uso de uno o más de los parámetros que se detallan a continuación, o de la totalidad de ellos, con el objeto de identificar los individuos que presentan una susceptibilidad incrementada a la erosión dental.

Parámetro	Rango indicativo de la susceptibilidad a la erosión
Mucina 5B (UWMS)	< 250 µg/ml
Anhidrasa carbónica 6 (UWMS)	< 35 µg/ml
Estaterina (UWMS)	> 15 µg/ml
Estaterina en la AEP después de 1 hora	< 30 ng
Calcio en la AEP después de 1 hora	< 0,001 mol/mm ²

REIVINDICACIONES

1. Un conjunto de elementos (*kit*) para identificar pacientes susceptibles a la erosión de la dentina o del esmalte, CARACTERIZADO PORQUE comprende

(a) un dispositivo para obtener una muestra de la película adquirida del esmalte de la cavidad oral de un mamífero;

(b1) una inmunotransferencia para analizar un parámetro de la saliva que se selecciona del grupo que consiste en el nivel de la mucina 5b, el nivel de la anhidrasa carbónica 6, el nivel de la estaterina, el nivel de la estaterina en la película 1 hora después de la adquisición y cualquier combinación de éstos; y/o

(b2) un ensayo colorimétrico, un ensayo de espectrometría de masa con plasma de acoplamiento inductivo (ICP/MS) o un ensayo de absorción atómica para analizar el nivel del calcio en la película en la saliva 1 hora después de la adquisición;

(c) una solución madre de BCA que comprende

(i) ácido bicinconínico,

(ii) carbonato de sodio,

(iii) bicarbonato de sodio,

(iv) tartrato de sodio y

(v) pentahidrato de sulfato cúprico de sodio; y

(d) instrucciones para identificar los pacientes susceptibles a la erosión de la dentina o del esmalte, donde la susceptibilidad se determina sobre la base de uno o más de los siguientes niveles:

(i) un nivel de la mucina 5b inferior a 250 µg/ml,

(ii) un nivel de la anhidrasa carbónica 6 inferior a 35 µg/ml,

- (iii) un nivel de la estaterina superior a 15 µg/ml,
- (iv) un nivel de la estaterina en la película 1 hora después de la adquisición inferior a 30 ng o
- (v) un nivel del calcio en la película 1 hora después de la adquisición inferior a 0,001 mol/mm².

2. El conjunto de elementos de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE

(b1) y (b2) comprenden una inmunotransferencia para analizar el nivel de la mucina 5b, el nivel de la anhidrasa carbónica 6 o el nivel de la estaterina en la saliva; y

las instrucciones para identificar los pacientes susceptibles a la erosión de la dentina o del esmalte están basadas en una determinación de la susceptibilidad en función de uno o más de los siguientes niveles:

- (i) un nivel de la mucina 5b inferior a 250 µg/ml,
- (ii) un nivel de la anhidrasa carbónica 6 inferior a 35 µg/ml o
- (iii) un nivel de la estaterina superior a 15 µg/ml.

3. El conjunto de elementos de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE las instrucciones para identificar los pacientes susceptibles a la erosión de la dentina o del esmalte están basadas en una determinación de la susceptibilidad en función de dos o más de los siguientes niveles:

- (i) un nivel de la mucina 5b inferior a 250 µg/ml,
- (ii) un nivel de la anhidrasa carbónica 6 inferior a 35 µg/ml o
- (iii) un nivel de la estaterina superior a 15 µg/ml.

4. El conjunto de elementos de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE las instrucciones también abarcan la indicación de que el mamífero

se abstenga de la ingesta de sólidos o de líquidos durante de un período de al menos una hora antes de tomar la muestra de la cavidad oral.

5. El conjunto de elementos de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE

(b1) y (b2) comprenden una inmunotransferencia para analizar el nivel de la estaterina en la película 1 hora después de la adquisición, un ensayo colorimétrico, un ensayo de espectrometría de masa con plasma de acoplamiento inductivo (ICP/MS) o un ensayo de absorción atómica para analizar el nivel del calcio en la película en la saliva 1 hora después de la adquisición; y

las instrucciones para identificar los pacientes susceptibles a la erosión de la dentina o del esmalte están basadas en una determinación de la susceptibilidad en función de uno o más de los siguientes niveles:

(iv) un nivel de la estaterina en la película 1 hora después de la adquisición inferior a 30 ng o

(v) un nivel del calcio en la película 1 hora después de la adquisición inferior a 0,001 mol/mm².

6. El conjunto de elementos de la reivindicación 5, CARACTERIZADO PORQUE las instrucciones para identificar los pacientes susceptibles a la erosión de la dentina o del esmalte están basadas en una determinación de la susceptibilidad en función de los dos niveles que se detallan a continuación:

(iv) un nivel de la estaterina en la película 1 hora después de la adquisición inferior a 30 ng o

(v) un nivel del calcio en la película 1 hora después de la adquisición inferior a 0,001 mol/mm².

7. El conjunto de elementos de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE

(b1) y (b2) comprenden una inmunotransferencia para analizar el nivel de la mucina 5b en la saliva; y

las instrucciones para identificar los pacientes susceptibles a la erosión de la dentina o del esmalte están basadas en una determinación de la susceptibilidad en función de un nivel de la mucina 5b inferior a 250 µg/ml.

8. El conjunto de elementos de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE

(b1) y (b2) comprenden una inmunotransferencia para analizar el nivel de la anhidrasa carbónica 6 en la saliva; y

las instrucciones para identificar los pacientes susceptibles a la erosión de la dentina o del esmalte están basadas en una determinación de la susceptibilidad en función de un nivel de la anhidrasa carbónica 6 inferior a 35 µg/ml.

9. El conjunto de elementos de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE

(b1) y (b2) comprenden una inmunotransferencia para analizar el nivel de la estaterina en la saliva; y

las instrucciones para identificar los pacientes susceptibles a la erosión de la dentina o del esmalte están basadas en una determinación de la susceptibilidad en función de un nivel de la estaterina superior a 15 µg/ml.

10. El conjunto de elementos de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE

(b1) y (b2) comprenden una inmunotransferencia para analizar el nivel de la estaterina en la película en la saliva 1 hora después de la adquisición; y las instrucciones para identificar los pacientes susceptibles a la erosión de la dentina o del esmalte están basadas en una determinación de la susceptibilidad en función de nivel de la estaterina en la película 1 hora después de la adquisición inferior a 30 ng.

11. El conjunto de elementos de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE

(b1) y (b2) comprenden un ensayo colorimétrico, un ensayo de espectrometría de masa con plasma de acoplamiento inductivo (ICP/MS) o un ensayo de absorción atómica para analizar el nivel del calcio en la película en la saliva 1 hora después de la adquisición; y las instrucciones para identificar los pacientes susceptibles a la erosión de la dentina o del esmalte están basadas en una determinación de la susceptibilidad en función de un nivel del calcio en la película 1 hora después de la adquisición inferior a $0,001 \text{ mol/mm}^2$.

P.A. COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

CARLOS A. MAGNANINI (1102)

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

RESUMEN

Métodos para identificar un mamífero que presenta una susceptibilidad incrementada a la erosión del esmalte. Conjuntos de elementos, usos y otros métodos basados en ellos.

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

(19) World Intellectual Property

Organization

International Bureau

(43) International Publication Date

27 June 2013 (27.06.2013)



WIPO | PCT



(10) International Publication Number

WO 2013/095367 A1

(51) International Patent Classification:

G01N 33/68 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2011/066078

(22) International Filing Date:

20 December 2011 (20.12.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(71) Applicant (for all designated States except US): COL-

GATE-PALMOLIVE COMPANY [US/US]; 300 Park Avenue, New York, NY 10022 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ZAIDEL, Lynette [US/US]; 510 Cranford Avenue, Cranford, NJ 07016 (US). MILLER, Steven [US/US]; 66 Sycamore Lane, Skillman, NJ 08558 (US). CARPENTER, Guy [GB/GB]; c/o King's College Dental Institute, Guy's & St Thomas' Hospital, Great Maze Pond, London SE1 9RT (GB). PROCTOR, Gordon [IE/GB]; c/o King's College Dental Institute, Guy's & St Thomas' Hospital, Great Maze Pond, London SE1 9RT (GB). BARTLETT, David [GB/GB]; c/o King's College Dental Institute, Guy's & St Thomas' Hospital, Great Maze Pond, London SE1 9RT (GB). MOAZZEZ, Rebecca [GB/GB]; c/o King's College Dental Institute, Guy's & St Thomas' Hospital, Great Maze Pond, London SE1 9RT (GB).

(74) Agent: HEBLE, Nikhil A.; Colgate-Palmolive Company, Patent Department, 909 River Road, Piscataway, NJ 08855 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, 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, RW, 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: DIAGNOSTIC METHODS

(57) Abstract: Described herein are methods for identifying a mammal having a heightened susceptibility to enamel erosion, together with kits therefor and uses and methods related thereto.



WO 2013/095367 A1

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED
Colgate-Palmolive

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

APR 16 2014

PCT

Patent Department

To:

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY
Patent Department
909 River Road
Piscataway NJ 08855
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PATENT DOCKETING

APR 17 2014

DOCKETED BY:

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

11.04.2014

Applicant's or agent's file reference
9446-00-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2011/066078

International filing date (day/month/year)
20.12.2011

Priority date (day/month/year)

Applicant
Colgate-Palmolive Company

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

4. REMINDER

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

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

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

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

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



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

Authorized Officer

Papiol Rovira, M

Tel. +49 89 2399-7199



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 9446-00-WO	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA416
International application No. PCT/US2011/066078	International filing date (day/month/year) 20.12.2011	Priority date (day/month/year)	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. G01N33/68			
Applicant Colgate-Palmolive Company			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>7</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand		Date of completion of this report	
14.10.2013		11.04.2014	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Lanzrein, Markus Telephone No. +49 89 2399-7358	



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2011/066078

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-9 as originally filed

Claims, Numbers

1-21 filed with the letter of 14-10-2013

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This report has been established:
- ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2011/066078

6. ☒ With regard to top-up searches (Rules 66.1 ter and 70.2(f)):
- ☐ A top-up search was carried out by this Authority on (all discovered documents are listed in the Supplemental Box Relating to Top-up Search).
 - ☒ No top-up search was carried out by this Authority.
7. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-21</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	<u>15-21</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-21</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Reference is made to the following documents:

- D1 LI J ET AL: "Statherin is an in vivo pellicle constituent: identification and immuno-quantification",
ARCHIVES OF ORAL BIOLOGY,
vol. 49, no. 5, May 2004 (2004-05), pages 379-385,
ISSN: 0003-9969
- D2 JOHANSSON ANN-KATRIN ET AL: "Comparison of factors potentially related to the occurrence of dental erosion in high- and low-erosion groups",
EUROPEAN JOURNAL OF ORAL SCIENCES,
vol. 110, no. 3, June 2002 (2002-06), pages 204-211,
ISSN: 0909-8836
- D3 JAGER D H J ET AL: "Effect of salivary factors on the susceptibility of hydroxyapatite to early erosion.",
CARIES RESEARCH 2011 LNKD- PUBMED:21997255,
vol. 45, no. 6, 2011, pages 532-537, XP009162191,
ISSN: 1421-976X
- D4 CHEAIB Z ET AL: "Impact of acquired enamel pellicle modification on initial dental erosion.",
CARIES RESEARCH 2011 LNKD- PUBMED:21412002,
vol. 45, no. 2, 2011, pages 107-112,
ISSN: 1421-976X

2 **Novelty**

2.1 Claims 1-21 appear to be novel over the cited prior art.

3 **Inventive Step**

- 3.1 **D2** discloses comparison of salivary composition in low- and high-erosion patient groups. It is found that urea concentration was lower in the high-erosion group (p. 208, right-hand column, paragraph 2; Table 2).
- 3.2 **D3** shows analysis of saliva composition and its correlation to hydroxyapatite erosion. It is found that levels i.a. sodium and urea are correlated to erosion (Tables 1, 2).
- 3.3 **D4** relates to the effect of AEP protein composition and susceptibility to erosion. It is shown that if casein and mucin are added to AEP in combination, AEP anti-erosive effect is improved (Fig. 1).
- 3.4 D1 or D2 could be considered as the closest prior art documents, showing i.a. urea as a marker for susceptibility to enamel erosion.

The difference of the subject-matter of claims 1-14 is that other markers are identified.

Therefore, the technical problem was to find alternative markers for susceptibility to enamel erosion.

This problem was successfully solved for the subject-matter concerning statherin, mucin 5B and carbonic anhydrase 6 in saliva and for statherin in AEP.

Moreover, these new markers cannot be derived from the prior art and the subject-matter is therefore not obvious, meriting an inventive step (Art. 33(3) PCT).

- 3.5 Concerning total protein content in AEP, it appears that the problem has not been successfully solved. Paragraph [0030] reveals that there was no difference between controls and erosion patients within on the native upper incisors AEP collected by Sialostrip papers.

It is noted that it is also stated in paragraph [0030], that AEP covering either hydroxyapatite or enamel blocks held within the splint did show significantly different levels of total protein.

The present claims 15-21 do not specify the source of AEP. Therefore, the claims cover both subject-matter that solve the technical problem (AEP from hydroxyapatite or enamel blocks) and subject-matter that does not solve the problem (AEP from native upper incisors). The IPEA concludes therefore that a large part of the claims relate to a less ambitious technical problem, to the provision of a method for measuring total protein in AEP, which is obvious over D4.

Thus, the IPEA concludes that the subject-matter of claims 15-21, as far as total protein concentration of AEP from native upper incisors is concerned, lacks inventive step (Art. 33(3) PCT).

Our Ref: 9446-00-WO-OC

14 October 2013

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

BY FAX ONLY

Dear Sirs,

Intl. Patent Appln. No. PCT/US2011/066078
Colgate-Palmolive Company

We refer to the Written Opinion of the International Searching Authority dated 19 September 2012, and to the above-identified application.

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

Amendments

Claims 1 to 9 as presently on file are maintained.

Claim 10 has been amended so as to recite "use of a kit comprising means for measuring concentrations of one or more of mucin 5B, carbonic anhydrase 6, and statherin in a whole mouth saliva sample taken from the oral cavity of a mammal, for diagnosing heightened susceptibility to enamel erosion in a mammal". This amendment is merely a re-wording of original claim 10 so as to be in the "use" format which is acceptable to certain patent offices in the regional/national phases.

In light of this amendment, claims 11 and 12 have been amended so as to refer to "the use..." rather than "the kit..."

Claim 13 has been amended so as to recite "use of antibodies to one or more of mucin 5B, carbonic anhydrase 6, and statherin, for diagnosing heightened susceptibility to enamel erosion in a

mammal". This amendment is merely a re-wording of original claim 13 so as to be in the "use" format which is acceptable to certain patent offices in the regional/national phases.

New claim 14 has been added, reciting "antibodies to one or more of mucin 5B, carbonic anhydrase 6, and statherin, for use in diagnosing heightened susceptibility to enamel erosion in a mammal". This amendment is merely a re-wording of original claim 13 so as to be in the "medical use" format required by certain patent offices in the regional/national phases.

Claims 14 to 20 have been renumbered as claims 15 to 21, respectively, and their dependencies adjusted accordingly.

Claim 20 (renumbered as claim 21) has been amended so as to recite "use of a kit comprising means for measuring calcium, statherin and/or total protein in a sample of AEP formed over 1 hour or more, for diagnosing a heightened susceptibility to enamel erosion in a mammal". This amendment is merely a re-wording of original claim 20 so as to be in the "use" format which is acceptable to certain patent offices in the regional/national phases.

Novelty

It is noted that the ISA stated in the Written Opinion that claims 1 to 9 and claims 14 to 19 (renumbered as claims 15 to 20) are considered to be novel over the documents cited in the ISR.

It is noted that document D1 does not disclose use of the ELISA described therein for diagnosing heightened susceptibility to enamel erosion in a mammal. It is therefore submitted that amended claim 10 is novel over document D1.

For the same reasons, it is also submitted that amended claim 13, new claim 14 and amended claim 20 (renumbered as claim 21) are novel over document D1.

Inventive Step

It is noted that the ISA stated in the Written Opinion that claims 1 to 9 are considered to involve an inventive step over the documents cited in the ISR.

It is also submitted that amended claim 10, amended claim 13 and new claim 14 all involve an inventive step, for the same reasons as set out by the ISA in the Written Opinion regarding the inventiveness of claim 1.

Regarding the inventive step objection to claim 14 (renumbered as claim 15) in item 3.3 of the Written Opinion, it is noted that paragraph [0030] of the present application (regarding total protein content in AEP) indicates that the AEP covering either hydroxyapatite or enamel blocks mounted in a splint (which is held in the patient's mouth for 1 hour) did show significant differences between the controls and the erosion patients.

It is therefore respectfully submitted that the problem as set out in section 3.4 of the Written Opinion has been successfully solved concerning total protein content in AEP, and that claim 14 (renumbered as claim 15) of the present application involves an inventive step.

For the same reasons, it is also submitted that amended claim 20 (renumbered as claim 21) involves an inventive step.

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

Yours faithfully



Howard C. Lee
Colgate-Palmolive Company

REPLACEMENT SHEET

Attorney Docket No. 9446-00-WO-OC

CLAIMS

1. A method for identifying a mammal having a heightened susceptibility to enamel erosion, comprising:

- a. obtaining a sample of whole mouth saliva from the oral cavity of the mammal;
- b. measuring the concentration of one or more of the following biomarkers:
 - i) mucin 5B;
 - ii) carbonic anhydrase 6; and
 - iii) statherin; and

- c. comparing the mucin B concentration; the carbonic anhydrase 6 concentration; and/or statherin concentration to a control value for each of said biomarkers;

wherein said control value is the concentration of said biomarker in a whole mouth saliva sample taken from the oral cavity of a mammal not suffering from erosion; and

wherein a lower mucin 5B concentration relative to said control value for mucin 5B indicates a heightened susceptibility to enamel erosion;

wherein a lower carbonic anhydrase 6 concentration relative to said control value for carbonic anhydrase 6 indicates a heightened susceptibility to enamel erosion; and

wherein a higher statherin concentration relative to a control value for statherin indicates a heightened susceptibility to enamel erosion.

2. The method of claim 1, wherein the enamel erosion is dietary of etiology.

3. The method of claim 1 or claim 2, wherein the whole mouth saliva is unstimulated whole mouth saliva.

4. The method of any foregoing claim, wherein the mammal is identified as having heightened susceptibility to enamel erosion when the mammal exhibits one or more of the following criteria:

Parameter	Range indicating susceptibility to erosion
Mucin 5B (UWMS)	< 250 µg/ml
Carbonic anhydrase 6 (UWMS)	< 35 µg/ml
Statherin (UWMS)	> 15 µg/ml

REPLACEMENT SHEET

Attorney Docket No. 9446-00-WO-OC

5. The method of any foregoing claim, wherein the mammal is identified as having heightened susceptibility to enamel erosion on the basis of exhibiting at least two of the following criteria:

Parameter	Range indicating susceptibility to erosion
Mucin 5B (UWMS)	< 250 µg/ml
Carbonic anhydrase 6 (UWMS)	< 35 µg/ml
Statherin (UWMS)	> 15 µg/ml

6. The method of any foregoing claim, further comprising the step wherein the mammal is required to abstain from eating or drinking for at least 1 hour before the sample is taken from the oral cavity.

7. The method of any foregoing claim, further comprising the step of treating the mammal identified as having heightened susceptibility to enamel erosion, comprising administering to the oral cavity of said mammal an effective amount of an agent or product that prevents or reduces dentin or enamel erosion.

8. The method of claim 7, wherein the agent or product that prevents or reduces dentin or enamel erosion is selected from: a fluoride mouth rinse; a high fluoride concentration toothpaste; a toothpaste comprising calcium phosphate or calcium abrasives such as calcium pyrophosphate, dicalcium phosphate dihydrate or calcium carbonate; an oral care composition comprising L-arginine, in free or salt form; a dentin bonding agent or varnish; an oral care composition comprising a stannous ion source; and a combination of two or more thereof.

9. The method of any foregoing claim, wherein the mammal is a human.

10. Use of a kit comprising means for measuring concentrations of one or more of mucin 5B, carbonic anhydrase 6, and statherin in a whole mouth saliva sample taken from the oral cavity of a mammal, for diagnosing heightened susceptibility to enamel erosion in a mammal.

REPLACEMENT SHEET

Attorney Docket No. 9446-00-WO-OC

11. The use of claim 10, wherein the enamel erosion is of dietary etiology.
12. The use of claim 10 or claim 11, wherein the means for measuring concentrations of the one or more of mucin 5B, carbonic anhydrase 6, and statherin comprise antibodies thereto.
13. Use of antibodies to one or more of mucin 5B, carbonic anhydrase 6, and statherin for diagnosing heightened susceptibility to enamel erosion in a mammal.
14. Antibodies to one or more of mucin 5B, carbonic anhydrase 6, and statherin, for use in diagnosing heightened susceptibility to enamel erosion in a mammal.
15. A method for identifying a mammal having a heightened susceptibility to enamel erosion, comprising:
 - a. obtaining a sample of acquired enamel pellicle (AEP) from the oral cavity of said mammal;
 - b. measuring the concentration of one or more of the following biomarkers:
 - i) total protein;
 - ii) statherin; and
 - iii) calcium; and
 - c. comparing the total protein concentration; the statherin concentration; and/or the calcium concentration to a control value for each of said biomarkers;wherein said control value is the concentration of said biomarker in an AEP sample taken from the oral cavity of a mammal not suffering from erosion; and
wherein a lower concentration of total protein relative to said control value for total protein indicates a heightened susceptibility to enamel erosion;
wherein a lower concentration of statherin relative to said control value for statherin indicates a heightened susceptibility to enamel erosion; and
wherein a lower concentration of calcium relative to said control value for calcium indicates a heightened susceptibility to enamel erosion.
16. The method of claim 15, wherein the enamel erosion is of dietary etiology.

REPLACEMENT SHEET

Attorney Docket No. 9446-00-WO-OC

17. The method of claim 15 or claim 16, wherein the mammal is identified as having heightened susceptibility to enamel erosion when the mammal exhibits one or both of the following criteria:

Parameter	Range indicating susceptibility to erosion
AEP 1 hour statherin	< 30 ng
AEP 1 hour calcium	< 0.001 mmol/mm ²

18. The method of any one of claims 15 to 17, further comprising the step of treating the mammal identified as having heightened susceptibility to enamel erosion, wherein the step comprises administering to the oral cavity of said mammal an effective amount of an agent or product that prevents or reduces dentin or enamel erosion.

19. The method of claim 18, wherein the agent or product that prevents or reduces dentin or enamel erosion is selected from: a fluoride mouth rinse; a high fluoride concentration toothpaste; a toothpaste comprising calcium phosphate or calcium abrasives such as calcium pyrophosphate, dicalcium phosphate dihydrate or calcium carbonate; an oral care composition comprising L-arginine, in free or salt form; a dentin bonding agent or varnish; an oral care composition comprising a stannous ion source; and a combination of two or more thereof.

20. The method of any one of claims 15 to 19, wherein the mammal is a human.

21. Use of a kit comprising means for measuring calcium, statherin and/or total protein in a sample of AEP formed over 1 hour or more, for diagnosing a heightened susceptibility to enamel erosion in a mammal.

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:

5

REIVINDICACIONES

1. Un método para identificar un mamífero que tiene una susceptibilidad aumentada a la erosión del esmalte, caracterizado porque comprende:

10 (a) obtener una muestra de la saliva entera de la boca de la cavidad oral del mamífero;

(b) medir la concentración de uno o más de los siguientes biomarcadores:

i) mucina 5B;

15 ii) anhidrasa carbónica 6; y

iii) estaterina; y

c) comparar la concentración de mucina B; la concentración de anhidrasa carbónica 6; y/o la concentración de estaterina a un valor de control de cada uno de los
20 biomarcadores;

en donde el valor de control es la concentración del biomarcador en una muestra de la saliva entera de la boca tomada de la cavidad oral de un mamífero que no padece de erosión; y

en donde una concentración de mucina 5B inferior relativa al valor de control para mucina 5B indica una susceptibilidad aumentada a la erosión del esmalte;

5 en donde una concentración de anhidrasa carbónica 6 inferior relativa al valor de control para anhidrasa carbónica 6 indica una susceptibilidad aumentada a erosión del esmalte; y

10 en donde una concentración de estaterina superior relativa a un valor de control para estaterina indica una susceptibilidad aumentada a erosión del esmalte.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la erosión del esmalte es etiología dietética.

15 3. El método de conformidad con la reivindicación 1 o reivindicación 2, caracterizado porque la saliva entera de la boca es la saliva entera de la boca sin estimular.

4. El método de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque el mamífero se identifica como que tiene susceptibilidad aumentada a erosión del
20 esmalte cuando el mamífero exhibe uno o más de los siguientes criterios:

5

Parámetro	Intervalo que indica la susceptibilidad a la erosión
Mucina 5B (UWMS)	< 250 µg/ml
Anhidrasa carbónica 6 (UWMS)	< 35 µg/ml
Esterina (UWMS)	> 15 µg/ml

10

5. El método de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque el mamífero se identifica como que tiene susceptibilidad aumentada a erosión del esmalte en la base de exhibir al menos dos de los siguientes criterios:

15

Parámetro	Intervalo que indica la susceptibilidad a la erosión
Mucina 5B (UWMS)	< 250 µg/ml
Anhidrasa carbónica 6 (UWMS)	< 35 µg/ml
Esterina (UWMS)	> 15 µg/ml

20

6. El método de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizado además porque comprende la etapa en donde el mamífero requiere abstenerse de comer o beber por al menos 1 hora antes de que la muestra se tome de la cavidad oral.

7. El método de conformidad con cualquier reivindicación

precedente, caracterizado además porque comprende la etapa de tratar al mamífero identificado como que tiene susceptibilidad aumentada a la erosión del esmalte, que comprende administrar a la cavidad oral del mamífero una
5 cantidad efectiva de un agente o producto que previene o reduce la erosión de la dentina o esmalte.

8. El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el agente o producto que previene o reduce la erosión de la dentina o esmalte se selecciona de:
10 un enjuague bucal de fluoruro; una pasta dental de concentración de fluoruro alta; una pasta dental que comprende fosfato de calcio o abrasivos de calcio tal como pirofosfato de calcio, dihidrato de fosfato dicálcico o carbonato de calcio; una composición de cuidado oral que
15 comprende L-arginina, en forma libre o de sal; un agente de enlace de dentina o barniz; una composición de cuidado oral que comprende una fuente de ion de estaño; y una combinación de dos o más de los mismos.

9. El método de conformidad con cualquier reivindicación
20 precedente, caracterizado porque el mamífero es un humano.

10. Uso de un kit que comprende medios para medir concentraciones de uno o más de mucina 5B, anhidrasa carbónica 6, y estaterina en una muestra de saliva entera de la boca tomada de la cavidad oral de un mamífero, para

diagnosticar susceptibilidad aumentada a la erosión del esmalte en un mamífero.

11. El uso de conformidad con la reivindicación 10, en donde la erosión del esmalte es de etiología dietética.

5 12. El uso de conformidad con la reivindicación 10 o reivindicación 11, en donde los medios para medir las concentraciones de uno o más de mucina 5B, anhidrasa carbónica 6, y estaterina comprende anticuerpos a los mismos.

10 13. Uso de anticuerpos para uno o más de mucina 5B, anhidrasa carbónica 6, y estaterina para diagnosticar susceptibilidad aumentada a la erosión del esmalte en un mamífero.

15 14. Anticuerpos para uno o más de mucina 5B, anhidrasa carbónica 6, y estaterina, caracterizado porque son para el uso en diagnosticar susceptibilidad aumentada a la erosión del esmalte en un mamífero.

15 15. Un método para identificar un mamífero que tiene una susceptibilidad aumentada a la erosión del esmalte, caracterizado porque comprende:

20 a. obtener una muestra de película adquirida del esmalte (AEP) de la cavidad oral del mamífero;

 b. medir la concentración de uno o más de los siguientes biomarcadores:

 i) proteína total;

ii) estaterina; y

iii) calcio; y

c. comparar la concentración de proteína total; la
concentración de estaterina; y/o la concentración de calcio a
5 un valor de control para cada uno de los biomarcadores;

en donde el valor de control es la concentración del
biomarcador en una muestra AEP tomada de la cavidad oral de
un mamífero que no padece de la erosión; y

en donde una concentración inferior de proteína total
10 relativa al valor de control para la proteína total indica
una susceptibilidad aumentada a la erosión del esmalte;

en donde una concentración inferior de estaterina
relativa al valor de control para estatina indica una
susceptibilidad aumentada a la erosión del esmalte; y

15 en donde una concentración inferior de calcio relativa
al valor de control para calcio indica una susceptibilidad
aumentada a la erosión del esmalte.

16. El método de conformidad con la reivindicación 15,
caracterizado porque la erosión del esmalte es de etiología
20 dietética.

17. El método de conformidad con la reivindicación 15 o
reivindicación 16, caracterizado porque el mamífero se
identifica como que tiene susceptibilidad aumentada a la
erosión del esmalte cuando el mamífero exhibe uno o ambos de

los siguientes criterios:

Parámetro	Intervalo que indica la susceptibilidad a la erosión
Estaterina 1 hora AEP	< 30 ng
Calcio 1 hora AEP	<0.001 mmol/mm ²

18. El método de conformidad con una de cualesquiera de las reivindicaciones 15 hasta 17, caracterizado además porque comprende la etapa de tratar el mamífero identificado como que tiene susceptibilidad aumentada a la erosión del esmalte, en donde la etapa comprende administrar a la cavidad oral del mamífero una cantidad efectiva de un agente o producto que previene o reduce la erosión de dentina o esmalte.

19. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque el agente o producto que evita o reduce la erosión de dentina o esmalte se selecciona de: un enjuague bucal de fluoruro; una pasta dental de concentración de fluoruro alta; una pasta dental que comprende fosfato de calcio o abrasivos de calcio tal como pirofosfato de calcio, dihidrato de fosfato dicálcico o carbonato de calcio; una composición de cuidado oral que comprende L-arginina, en forma libre o de sal; un agente de enlace de dentina o barniz; una composición de cuidado oral que comprende una fuente de ion de estaño; y una combinación de dos o más de

los mismos.

20. El método de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 15 hasta 19, caracterizado porque el mamífero es un humano.

5 21. Uso de un kit que comprende medios para medir calcio, estaterina y/o proteína total en una muestra de AEP formada durante 1 hora o más, para diagnosticar una susceptibilidad aumentada a la erosión del esmalte en un mamífero.

10

15

20

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

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

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

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de **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 faculta (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

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

an organization existing under the laws of
Delaware

and in present execution of its business activity, domiciled at **300 Park Avenue, New York, New York 10022 U.S.A.**

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 objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 5) To ratify or not the officious agency.
- 6) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at Piscataway, NJ USA

on this 25 day of July of 2013


Michael F. Morgan
Associate Patent Counsel

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, **Lynette Zaidel, Steven Miller, Guy Carpenter, Gordon Proctor, David Bartlett and Rebecca Moazzez** (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/US2011/66078, filed December 20, 2011, naming the ASSIGNOR(S) as inventor(s), and entitled **DIAGNOSTIC METHOD FOR DIETARY EROSION**; and

WHEREAS, Colgate-Palmolive Company, a corporation duly organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America and having its principal office and place of business at 300 Park Avenue, New York, New York 10022, and offices and place of business at 909 River Road, Piscataway, New Jersey 08854 (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 any applicable serial numbers and filing dates after ASSIGNOR(S') execution of this document.

This Assignment is effective as of: December 20, 2011.
(date of filing)

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 16 day of December 2011.



Lynette Zaidel

EMILY R. RHODEN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 7/28/2015

Address: 510 Cranford Avenue
Cranford, New Jersey 07016
United States of America

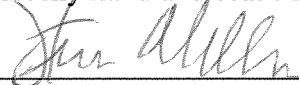
State of New Jersey
County of Middlesex

On this 16th day of December 2011, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.


NOTARY PUBLIC

KERRY E. MONTALVO
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 7/13/2015

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 16 day of December 2011.



Steven Miller

Address: 66 Sycamore Lane
Skillman, New Jersey 08558
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 16th day of December 2011, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.


NOTARY PUBLIC

KERRY E. MONTALVO
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 7/13/2015

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 6 day of March 2012.

Guy Carpenter
Guy Carpenter

Address: c/o King's College Dental Institute
Guy's & St Thomas' Hospital
Great Maze Pond, London, SE1 9RT
United Kingdom

KINGDOM OF ENGLAND

CITY OF LONDON

} SS

State of London
County of London

On this 06 day of March 2012, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Christopher G. Higgins
NOTARY PUBLIC

Notary Public London, England (Christopher G. Higgins)
My Commission expires at Death

SAVILLE & CO.
Notaries
One Carey Lane
London EC2V 8AE
Tel: +44 (0)20 7920 0000

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 06 day of MARCH 2012.

Gordon Proctor
Gordon Proctor

Address: c/o King's College Dental Institute
Guy's & St Thomas' Hospital
Great Maze Pond, London, SE1 9RT
United Kingdom

KINGDOM OF ENGLAND

CITY OF LONDON

} SS

State of London
County of London

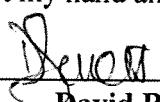
On this 06 day of March 2012, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Christopher G. Higgins
NOTARY PUBLIC

Notary Public London, England (Christopher G. Higgins)
My Commission expires at Death

SAVILLE & CO.
Notaries
One Carey Lane
London EC2V 8AE
Tel: +44 (0)20 7920 0000

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 6 day of March 2012.


David Bartlett

Address: c/o King's College Dental Institute
Guy's & St Thomas' Hospital
Great Maze Pond, London, SE1 9RT
United Kingdom

KINGDOM OF ENGLAND



State of
County of

CITY OF LONDON

} SS

On this 06 day of March 2012, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.


NOTARY PUBLIC

Notary Public London, England (Christopher G. Higgins)
My Commission expires at Death



IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 6 day of March 2012.


Rebecca Moazzez

Address: c/o King's College Dental Institute
Guy's & St Thomas' Hospital
Great Maze Pond, London, SE1 9RT
United Kingdom



State of
County of

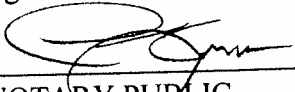
KINGDOM OF ENGLAND

CITY OF LONDON

} SS



On this 06 day of March 2012, before me, a Notary Public in
and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to
be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.


NOTARY PUBLIC

Notary Public London, England (Christopher G. Higgins)
My Commission expires at Death

SAVILLE & CO.
Notaries
One Carey Lane
London EC2V 8AE
Tel: +44 (0)20 7920 0000

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord
This public document / Le présent acte public
2. Has been signed by **Christopher Gerard Higgins**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de
5. at London/à Londres
6. Certified/Attesté
the/le **06 March 2012**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **J166553**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **C Lawless**
cl



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5th October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the content of the document is correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the content.

CESION

CONSIDERANDO QUE, Nosotros, **Lynette Zaidel, Steven Miller, Guy Carpenter, Gordon Proctor, David Bartlett y Rebecca Moazzez** (a continuación referidos como los CEDENTES), con domicilio respectivamente, tal como se establece en lo sucesivo, hemos hecho una invención para la cual la solicitud del Título de Patente de los Estados Unidos fue presentada ante la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos en la Oficina de Recepción Internacional para la Solicitud Internacional No. PCT/US2011/66078, presentada el 20 de Diciembre de 2011, mencionando a los CEDENTES como los inventores y titulada, **“METODOS DE DIAGNOSTICO”** y

CONSIDERANDO QUE, Colgate-Palmolive Company, una corporación debidamente organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América y con oficinas y lugar de negocios en 300 Park Avenue, New York, New York 10022, 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 de los Estados Unidos 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 de los Estados Unidos 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 20 de Diciembre de 2011
(fecha de presentación)

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Yo, he puesto mi firma y sello este día 16 de Diciembre de 2011.

[Rúbrica]
Lynette Zaidel

EMILY R. RHODEN
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
MI COMISION VENCE EL 28/7/2015

Dirección: 510 Cranford Avenue
Cranford, New Jersey 07016
Estados Unidos de América

Estado de New Jersey
Condado de Middlesex

En este día 16 de Diciembre de 2011, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y País antes mencionados, personalmente compareció el arriba firmante, sabido por mí que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

KERRY E. MONTALVO
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
MI COMISION VENCE EL 13/7/2015

[Rúbrica]
NOTARIO PÚBLICO

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Yo, he puesto mi firma y sello este día 16 de Diciembre de 2011.

[Rúbrica]
Steven Miller

KERRY E. MONTALVO
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
MI COMISION VENCE EL 13/7/2015

Dirección: 66 Sycamore Lane
Skillman, New Jersey 08558
Estados Unidos de América

Estado de New Jersey
Condado de Middlesex

En este día 16 de Diciembre de 2011, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y País antes mencionados, personalmente compareció el arriba firmante, sabido por mí que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

[Rúbrica]
NOTARIO PÚBLICO

KERRY E. MONTALVO
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
MI COMISION VENCE EL 13/7/2015

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Yo, he puesto mi firma y sello este día 6 de Marzo de 2012.

[Rúbrica]
Guy Carpenter

Dirección: c/o King's College Dental Institute
Guy's & St Thomas' Hospital
Great Maze Pond, Londres, SE1 9RT
Reino Unido

REINO DE INGLATERRA

SS

CIUDAD DE LONDRES

En este día 6 de Marzo de 2012, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y País antes mencionados, personalmente compareció el arriba firmante, sabido por mí que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

Notario Público de Londres, Inglaterra (Christopher G. Higgins)
Mi comisión vence a mi muerte



[Rúbrica]
NOTARIO PÚBLICO

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Yo, he puesto mi firma y sello este día 6 de Marzo de 2012.

[Rúbrica]
Gordon Proctor

Dirección: c/o King's College Dental Institute
Guy's & St Thomas' Hospital
Great Maze Pond, Londres, SE1 9RT
Reino Unido

REINO DE INGLATERRA

SS

CIUDAD DE LONDRES

En este día 6 de Marzo de 2012, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y País antes mencionados, personalmente compareció el arriba firmante, sabido por mí que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

Notario Público de Londres, Inglaterra (Christopher G. Higgins)
Mi comisión vence a mi muerte



[Rúbrica]
NOTARIO PÚBLICO

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Yo, he puesto mi firma y sello este día 6 de Marzo de 2012.

[Rúbrica]
David Bartlett

Dirección: c/o King's College Dental Institute
Guy's & St Thomas' Hospital
Great Maze Pond, Londres, SE1 9RT
Reino Unido

REINO DE INGLATERRA

SS

CIUDAD DE LONDRES

En este día 6 de Marzo de 2012, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y País antes mencionados, personalmente compareció el arriba firmante, sabido por mí que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

Notario Público de Londres, Inglaterra (Christopher G. Higgins)
Mi comisión vence a mi muerte



[Rúbrica]
NOTARIO PÚBLICO

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Yo, he puesto mi firma y sello este día 6 de Marzo de 2012.

[Rúbrica]
Rebecca Moazzez

Dirección: c/o King's College Dental Institute
Guy's & St Thomas' Hospital
Great Maze Pond, Londres, SE1 9RT
Reino Unido

REINO DE INGLATERRA

SS

CIUDAD DE LONDRES

En este día 6 de Marzo de 2012, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y País antes mencionados, personalmente compareció el arriba firmante, sabido por mí que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

Notario Público de Londres, Inglaterra (Christopher G. Higgins)
Mi comisión vence a mi muerte



[Rúbrica]
NOTARIO PÚBLICO

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

- 1.- País: *Reino Unido De Gran Bretaña e Irlanda del Norte*
- 2.- Este documento público ha sido firmado por: Christopher Gerard Higgins
- 3.- Actuando en su capacidad de: Notario Público
- 4.- Porta el sello/estampa de: El Notario Público mencionado

CERTIFICADO

- 5.- En Londres
- 6.- el 6 de Marzo de 2012
- 7.- por *Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Extranjeros y de Commonwealth*
- 8.- Número J166553
- 9.- Sello/Estampa:
- 10.- Firma:



(Firma ilegible)
C. Lawless

Para el Secretario de Estado

Si este documento va a ser utilizado en un país que no sea parte de la Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961, se debiera presentar a la sección consular de la misión que represente a ese país.

Una apostilla o certificado de legislación solamente confirma que la firma, sello o estampa en el documento es genuina. Esto no significa que el contenido del documento sea correcto o que la Oficina de Asuntos Extranjeros y Commonwealth apruebe el contenido.

- / -



No. 14 - 0058436

Bogotá D.C., Junio 04 de 2014 - 07:44:01

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597595	03/06/2014	99.651.000.00

*** 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. _____

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

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

, Junho 4 de 2014 - 07:44:16

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 14 - 0062402
		Bogotá D.C., Junio 12 de 2014 - 10:20:23

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	596597606	12/06/2014	9.393.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
11 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	341.000.00
			\$341.000.00

SON: **TRESCIENTOS CUARENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:  _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____