



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-100118- -00000-0000

Fecha: 2013-04-18 15:59:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 45

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-137860- -00011-0000

Fecha: 2013-04-18 15:59:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 45

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

AISLADOS ANTIMICROBIANOS Y ANTI-INFLAMATORIOS

54. TITULO \_\_\_\_\_

DE EXTRACTO DE REGALIZ

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL \_\_\_\_\_

71. SOLICITANTE \_\_\_\_\_

TOM'S OF MAINE, INC.

DOMICILIO \_\_\_\_\_

KENNEBUNKPORT, ME, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO \_\_\_\_\_

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. BOGOTÁ, D.C. \_\_\_\_\_



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

Rad. 124.551



No. 13-100118- -00000-0000

Fecha: 2013-04-18 15:59:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 45

AS. 124.551

DIRECCIÓN DE INNOVACIÓN Y  
CONVERSIÓN, DIVISIÓN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137860- -00011-0000

Fecha: 2013-04-18 15:59:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 45

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

TOM'S OF MAINE, INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☒

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro

Número \_\_\_\_\_

| Nacionalidad/País de constitución | Dirección y domicilio del titular | Ciudad            |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| US                                | 302 Lafayette Center, ME 04043    | Kennebunkport     |
| Dirección electrónica             | No. Fax                           | Número telefónico |
|                                   |                                   |                   |



Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

CADENA SARMIENTO JUAN PABLO

80.410.337

57492

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

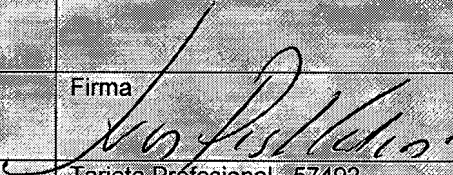
|                       |          |                   |
|-----------------------|----------|-------------------|
| Dirección y domicilio |          | Ciudad            |
| Calle 70 A #4-41      |          | Bogotá, D.C.      |
| Dirección electrónica | No. Fax  | Número telefónico |
|                       | 742-2200 | 744-2200          |

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general \_\_\_\_\_

|                      |                        |             |
|----------------------|------------------------|-------------|
| 4. Datos del trámite |                        |             |
| CONVERSIÓN           | DIVISIÓN               | FUSIÓN      |
| Expediente:          | Expediente: 09 137.860 | Expediente: |
|                      |                        |             |
| De:                  | De:                    | De:         |
| A:                   | A:                     | A:          |
|                      |                        |             |

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| 5. Anexos                                                        |
| Comprobante de pago No. <u>13-12782</u> Fecha: <u>18.04.2013</u> |

|                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6. Anexos                                                                                                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación. |
| <input checked="" type="checkbox"/> Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación.                      |
| <input type="checkbox"/> Número de documento que ordena la comisión o fusión o división.                                   |
| <input type="checkbox"/> Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud.                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.                               |

|                             |                                                                                      |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 7. Firma                    |                                                                                      |
| Nombre y apellidos          | Firma                                                                                |
| JUAN PABLO CADENA SARMIENTO |  |
| C.C 80.410.337              | Tarjeta Profesional 57492                                                            |

As. 124.551

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                              |           |           |                                            |              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------|-----------|--------------------------------------------|--------------|
| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO<br>NIT : 800.176.089-2<br>-/-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                              |           |           |                                            |              |
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | RECIBO DE CAJA                                               |           |           | No. 13 - 0012782                           |              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                              |           |           | Bogotá D.C., Febrero 08 de 2013 - 08:22:10 |              |
| RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                              |           |           | NI 860.047.372                             |              |
| *** Soporte del Pago ***                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                              |           |           |                                            |              |
| TIPO PAGO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | BANCO                                                        | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO                                 | VR. PAGO     |
| CONSIGNACION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | BANCO DE BOGOTA                                              | 062754387 | 495393205 | 07/02/2013                                 | 5.713.000.00 |
| *** Conceptos Pagados ***                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                              |           |           |                                            |              |
| CANT. RENTISTICO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | CONCEPTO                                                     |           |           | Vr.UNDITARIO                               | Vr.CONCEPTO  |
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE |           |           | 450.000.00                                 | 450.000.00   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                              |           |           |                                            | \$450.000.00 |
| =====                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                              |           |           |                                            |              |
| SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                              |           |           |                                            |              |
| Responsable:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                              |           |           |                                            |              |
| Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                              |           |           |                                            |              |
| <div>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6<br/><br/>No. 13-100118- -00000-0000<br/>Fecha: 2013-04-18 15:59:44    Dep. 2020 DIR.NUEVASCR<br/>Tra. 11 PATENTEIYII    Eve: 378 FASENACIONALI<br/>Act. 411 PRESENTACION    Folios: 45</div> <div>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO<br/><br/>No. 09-137860- -00011-0000<br/>Fecha: 2013-04-18 15:59:43    Dep. 2020 DIR.NUEVASCR<br/>Tra. 11 PATENTEIYII    Eve: 378 FASENACIONALI<br/>Act. 851 DIVISIONAL    Folios: 45</div> |                                                              |           |           |                                            |              |
| Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia<br>Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240<br>Febrero 8 de 2013 - 08:22:20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                              |           |           |                                            |              |

# APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by **DEBRA L.S. WINKLER,**  
of **GRAY**

3. acting in the capacity of Notary Public in and for the State of Maine

4. bears the seal/stamp of **DEBRA L.S. WINKLER,**  
Notary Public, State of Maine

## CERTIFIED

5. at Augusta, Maine, United States of America

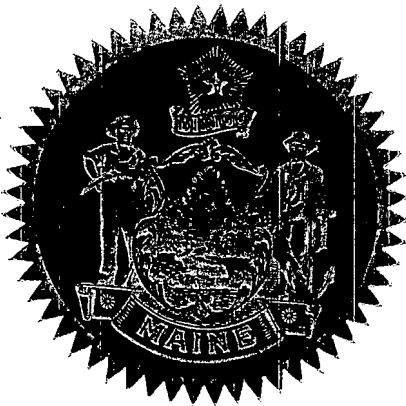
6. on January 11, 2008

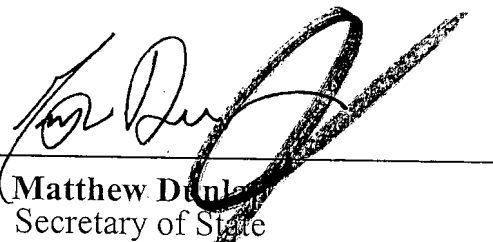
7. by the Secretary of State, State of Maine, United States of America

8. No. 20080111-6811

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



  
Matthew Dunlap  
Secretary of State



PODER

POWER OF ATTORNEY

El Suscrito.....

The Undersigned.....William F. McGonagle.....

Chief Financial Officer.....

En calidad de  
Representante Legal .....

Acting as Legal  
Representative.....

Of Tom's of Maine, Inc., a Maine corporation, with a principal  
place of business located at 302 Lafayette Center, Kennebunk,  
Maine 04043

De  
Domicilio: .....

Nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o  
CARLOS HUMBERTO PALACIO EASTMAN y/o MARTÍN  
EDUARDO TORRES CARDOZO, de Bogotá, Colombia,  
apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y  
suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas  
administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o  
recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas,  
lemas comerciales, diseños industriales, modelos de utilidad,  
depósitos de nombres comerciales y enseññas, registros de derechos  
de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de  
obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas,  
renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o  
domicilio; renunciaciones; elaborar, tramitar y registrar contratos de  
licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como  
demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso  
ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en  
acciones judiciales, administrativas y de policía tales como:  
oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad,  
cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas  
de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia  
desleal; demandas penales; acciones de indemnización de  
perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes,  
diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas  
cautelares y en otras acciones o medidas similares.

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

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

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

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi  
(nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir,  
transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y  
revocar sustituciones. Asimismo nombro (amos) a: JUAN PABLO  
CADENA SARMIENTO and/or CARLOS HUMBERTO PALACIO  
EASTMAN and/or MARTIN EDUARDO TORRES CARDOZO,  
domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 71-21; Torre B, Piso 4, mis  
(nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir  
notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle  
and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power  
in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I  
(We) hereby appoint JUAN PABLO CADENA SARMIENTO  
and/or CARLOS HUMBERTO PALACIO EASTMAN and/or  
MARTIN EDUARDO TORRES CARDOZO domiciled in Carrera 7  
No. 71-21, Tower B, Floor 4<sup>th</sup>, my (our) attorney(s) in fact, with  
powers to receive notifications and to designate judicial and  
extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

Granted and signed in

Hoy.....de.....de 2007.....

This.....day of...December.....of 2007.....

Firma.....

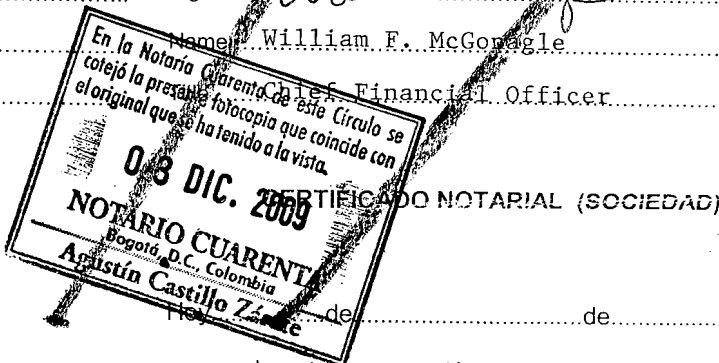
Signature.....

Nombre.....

Name.....William F. McGonagle.....

Cargo.....

Chief Financial Officer.....



personalmente compareció ante mí.....

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

dijo que él es el representante legal

Deborah Swinick  
Public Notary (Seal)

De.....

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

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

Estado de.....

con fecha.....

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 19 day of December of 2007

Personally appeared before me.....

William F. McGonagle

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he ~~(she)~~ is the Legal Representative.....

Of Tom's of Maine, Inc.

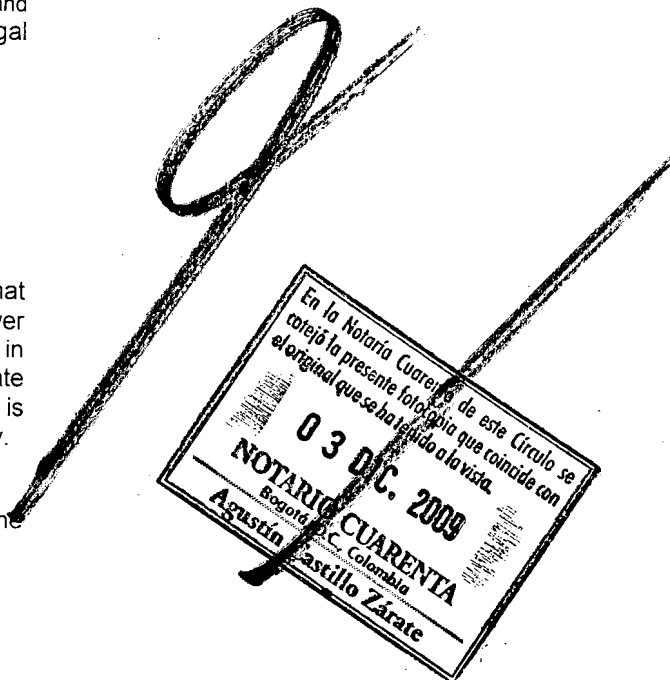
Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Maine

under date of 19 December 2007

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.



7

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por **TOM'S OF MAINE, INC.** con domicilio en 302 Lafayette Center, Kennebunk, Maine 04043, Estados Unidos de América.

---

**APOSTILLA**  
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: *Estados Unidos de América*

Este documento público

2. ha sido firmado por **DEBRA L. S. WINKLER**, de **GRAY**
3. actuando en capacidad de Notario Público en y para el Estado de Maine
4. lleva el sello/timbre de **DEBRA L. S. WINKLER**, Notario Público, Estado de Maine

Certificado

5. en Augusta, Maine, Estados Unidos
6. el Enero 11, 2008
7. por el Secretario de Estado de Maine, Estado de Maine, Estados Unidos de América
8. No. 20080111-6811
9. Sello/timbre:
10. Firma

[MAINE]

(firma)  
Matthew Dunlap  
Secretario de Estado



## **AISLADOS ANTIMICROBIANOS Y ANTI-INFLAMATORIOS DE EXTRACTO DE REGALIZ**

### **ANTECEDENTES**

Los extractos de la raíz de planta del género *Glycyrrhiza* (*Glycyrrhiza sp.*), se usan para saborizantes, el extracto imparte el sabor de regaliz, entre otros propósitos. Los métodos de extracción actuales usan un método de extracción de agua caliente. Este método preferiblemente aísla los componentes hidrofílicos de la raíz de la planta. El componente único principal aislado con los métodos de extracción del arte previo es el ácido glicirrizico. El ácido glicirrizico es usado predominantemente como un endulzador y un saborizante. Los métodos de extracción del arte previo pueden remover poco o ninguno de los componentes hidrofóbicos o lipofílicos de la raíz de planta.

Otros métodos del arte previo usan solventes orgánicos en los procesos de extracción. Estos procesos remueven más de los componentes lipofílicos de la raíz de planta pero tienen mayores preocupaciones ambientales conectadas con el uso de solventes orgánicos. Además ambos de los procesos de extracción del arte previo (agua caliente y solvente orgánico) tienen problemas significantes en términos de, por ejemplo, generación de desperdicio y eliminación de desperdicio. Los extractos de solvente orgánico tienen, por su valor, el problema de los orgánicos usados para disponer o reciclar. Los procesos de extracción de agua caliente son preferidos ya que los compuestos hidrofílicos de extracción no son efectivos para extraer los compuestos lipofílicos. Adicionalmente, el agua gastada o usada debe ser tratada antes de ponerse de nuevo en el suministro de agua del ambiente.

Varios componentes de extractos de *Glycyrrhiza sp.* se han mostrado que tienen efectos anti-inflamatorios, antibacterianos y anti-adherentes. Sin embargo, los efectos vistos por los extractos del arte previo han sido inconsistentes. Por ejemplo, en un estudio se reportó que la incorporación de 0.25-0.5% de ácido glicirrizico (un componente principal de los extractos de regaliz hecho por los métodos de extracción del arte previo) no fue efectiva en la remoción o prevención de la acumulación de placa (Goultschin y otros, J. Clin Periodontol. 18:210-212,1991).

Por tanto es necesario un método para la extracción de la raíz de *Glycyrrhiza sp.* que produzca menos desperdicio y cause un impacto menor sobre el ambiente de los extractos del arte previo mientras que al mismo tiempo se produzca un extracto que es más efectivo para proporcionar propiedades anti-inflamatorias, antibacterianas y anti-adherentes mediante el aislar un porcentaje mayor de los componentes lipofílicos disponibles totales de la raíz de planta y, en particular, un porcentaje total mayor de los flavonoides prenilatados disponibles de la raíz de planta.

### SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona, en un aspecto, los métodos novedosos y no obvios de producir extractos de las raíces de *Glycyrrhiza sp.* En una incorporación, el método de extracción de la presente invención comprende el utilizar un proceso de extracción súper crítico CO<sub>2</sub>. Los detalles del proceso de la presente invención se dan abajo en la descripción de las incorporaciones preferidas. Los métodos de la presente invención resuelven los problemas de los métodos de extracción del arte previo mediante el reducir grandemente o eliminar la necesidad de solventes orgánicos durante el proceso de extracción y proporcionando un extracto que es rico en flavonoides prenilatados (por ejemplo isoflavans, isoflavonol, flavanono, isoflavono) mientras que también está virtualmente desprovisto o desprovisto de ácido glicirrizico (por ejemplo sin un ácido glicirrizico detectable). Los métodos de la presente invención también extraen los compuestos lipofílicos mientras que extraen muy poco o ningunos de los componentes hidrofílicos. El método de la presente invención también reduce grandemente o elimina la producción de una corriente de agua de desperdicio como un resultado del proceso de extracción.

La presente invención además se relaciona a los extractos hechos de los procesos de extracción de la presente invención. En una incorporación, el extracto de la presente invención comprende un extracto de *G. uralensis* comprendiendo predominantemente licoricidina y licorisoflavon A (5-O-metillicoricidina) como los componentes lipofílicos. Ningún ácido glicirrizico detectable, un componente hidrofílico de la raíz de planta, es recuperado con el proceso de extracción de la presente invención. Ambos la licoricidina y el

licorisoflavon A son isoflavons prenilatados, un tipo particular de flavonoides. Para la licoricidina, el peso molecular es  $m/z = 424$ . Para el licorisoflavon A: el peso molecular  $m/z = 438$ ; UV (MeOH):  $\lambda_{\max} = 283$  nm. En una incorporación, el extracto de la presente invención es aislado sin el uso de etanol como un modificador durante el proceso de extracción. En esta incorporación, los rangos de concentración de licoricidina y de licorisoflavon A son de aproximadamente de 0.5 - 6.0% para ambos. En otra incorporación, el extracto de la presente invención es producido usando etanol como un modificador durante el proceso de extracción. En esta incorporación, los rangos de concentración de la licoricidina y de licorisoflavon A son de aproximadamente de 2.0 - 20.0% para licoricidina y 1.0 - 8.0% para el licorisoflavon A. En aún otra incorporación, la concentración del ácido glicirrizico en los extractos es de menos de 0.10%. En aún otra incorporación, la concentración de ácido glicirrizico en los extractos es de menos de 0.01% o 0.001%. Además, los extractos de CO<sub>2</sub> súper críticos de la presente invención también comprenden cantidades significantes de ácidos grasos (ácidos palmitico y linoleico, en particular, por ejemplo).

En estudios adicionales se descubrió que ciertos componentes del extracto de regaliz CO<sub>2</sub> súper crítico de la presente invención son excepcionalmente muy adecuados para proporcionar efectos anti-inflamatorios y anti-microbianos. En este aspecto, la licoricidina y licorisoflavon A proporcionan el nivel más grande de efecto anti-microbiano. Adicionalmente, en este aspecto, la presente invención contempla las composiciones orales y para el cuidado del cuerpo que comprenden cantidades de licoricidina y de licorisoflavon A efectivas para proporcionar efectos anti-microbianos y anti-inflamatorios.

Otras especies de *Glycyrrhiza* proporcionan extractos en donde los componentes lipofílicos predominantes son flavonoides prenilatados aún cuando los flavonoides prenilatados exactos pueden diferir. Por ejemplo, un extracto de *G. glabra* hecho por el proceso de extracción de la presente invención tendrá como los flavonoides prenilatados principales glabridina, metilglabridina y glabrol.

Cuando el etanol es usado como un modificador en el proceso de extracción de la presente invención, el etanol está a una concentración de entre aproximadamente 2.0 y 10%. En una incorporación preferida, el modificador

de etanol es de entre aproximadamente 4.0 y 6.0%. El uso de etanol no es necesario para producir los extractos de la presente invención. El etanol ayuda a extraer las cantidades más altas de compuestos que tienen menos propiedades lipofílicas que usando el CO<sub>2</sub> solo.

La presente invención también se refiere a productos que son hechos de dichos extractos. Aún cuando la presente invención no está limitada a ningún uso particular para el extracto de la presente invención, en una incorporación preferida, el extracto es usado en un producto para el cuidado oral. Los ejemplos de los productos para el cuidado oral adecuados en los cuales el extracto de la presente invención puede ser usado incluyen, pero no se limitan a dentífricos (por ejemplo pastas de dientes, geles de pastas de dientes, polvos de dientes, agentes y compuestos limpiadores de dentaduras, enjuagues bucales y lavados bucales, palillos de dientes, hilo dental, gomas de mascar, pastillas, tabletas, tabletas que pueden disolverse, tabletas que pueden masticarse, etc.). Adicionalmente, los extractos de la presente invención pueden ser usados en los productos para el cuidado del cuerpo tal como, pero no limitándose a, las cremas para la piel, las lociones para la piel, las composiciones de filtro solar, los jabones, los productos para el cuidado del bebé, los productos para rasurar, desodorantes, shampoo, etc.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 muestra un cromatograma HPLC de extractos de *Glycyrrhiza uralensis* generados con A) extracción de agua caliente, B) extracción de etanol, C) extracción de etil acetato, D) extracción CO<sub>2</sub> súper crítico y E) extracción CO<sub>2</sub> con etanol como un modificador.

La figura 2 muestra las estructuras químicas de licoricidina y licorisoflavon A, en donde R=H para licoricidina y R=Me para licorisoflavon A.

## DESCRIPCIÓN DE LAS INCORPORACIONES PREFERIDAS

La presente invención se refiere a extractos de *Glycyrrhiza sp.* que tienen menos impacto ambiental que los métodos de extracción del arte previo y que extraen un porcentaje mayor de componentes lipofílicos mientras que extraen unos componentes hidrofílicos que los métodos del arte previo. La presente invención también se refiere a los usos para los extractos de la presente invención. En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso de extracción de *Glycyrrhiza sp.* que utiliza un proceso de extracción CO<sub>2</sub> súper crítico.

Los extractos pueden hacerse de raíz de muchas especies diferentes de plantas de tipo de legumbres del género *Glycyrrhiza* y más particularmente de la especie *Glycyrrhiza uralensis*. Las plantas son nativas del sur de Europa y partes de Asia. *G. uralensis* es usada extensivamente en la medicina china tradicional. Aún, la presente invención no está limitada a ninguna fuente de planta específica. Otras especies conocidas de *Glycyrrhiza* de la cual los extractos pueden hacerse a través de los procesos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a *Glycyrrhiza acanthocarpa*, *Glycyrrhiza aspera*, *Glycyrrhiza astragalina*, *Glycyrrhiza bucharica*, *Glycyrrhiza echinata*, *Glycyrrhiza eglandulosa*, *Glycyrrhiza foetida*, *Glycyrrhiza foetidissima*, *Glycyrrhiza glabra*, *Glycyrrhiza gontscharovii*, *Glycyrrhiza iconica*, *Glycyrrhiza korshinskyi*, *Glycyrrhiza lepidota*, *Glycyrrhiza pallidiflora*, *Glycyrrhiza squamulosa*, *Glycyrrhiza triphylla*, *Glycyrrhiza uralensis* y *Glycyrrhiza yunnanensis*.

El dióxido de carbono súper crítico se refiere al dióxido de carbón con algunas propiedades únicas. El dióxido de carbón usualmente se comporta como un gas en el aire o como un sólido como hielo seco. Si la temperatura y presión son ambas incrementadas, este puede adoptar propiedades a la mitad entre un gas y un líquido. Este se comporta como un fluido súper crítico arriba de su temperatura crítica (31.1°C) y presión (73 atmósfera = 73.96 gar), expandiéndose para llenar su contenedor como un gas, pero con una densidad como aquélla de un líquido. La temperatura actual necesaria para crear CO<sub>2</sub> súper crítico depende de la presión y viceversa. Por ejemplo, entre más alta la presión, más baja la temperatura necesaria para alcanzar el estado súper crítico. En forma similar, entre más alta la temperatura, más baja la presión necesaria para alcanzar el estado súper crítico.

Aún cuando el CO<sub>2</sub> súper crítico se ha usado en algunos casos como un extractor para otras sustancias, este no se ha usado, a lo mejor de nuestro conocimiento, como un extractor para la extracción de la raíz *Glycyrrhiza* sp especialmente en donde el extracto resultante comprende predominantemente flavonoides prenilatados (isoflavans prenilatados) y específicamente la licoricidina y licorisoflavon A de *G. uralensis* (y similarmente, los flavonoides prenilatados glabridina, metilglabridina y glabrol de *G. glabra*). y estuvo esencialmente libre o desprovisto de ácido glicirrizico. Fue solo a través de la experimentación empírica el que los métodos y composiciones de la presente invención fueron concebidos y reducidos a la práctica. No hubo presiones de mercado u otras consideraciones de mercado que pudieran llevar a uno con práctica en el arte a identificar o desarrollar los componentes de la presente invención, modificar los componentes como sea necesario para concebir y practicar la presente invención y para concebir y producir los productos de la presente invención. Fue solamente después de la reducción conceptual a la práctica de la presente invención que se reconoció cualquier valor de mercado.

Algunos de los beneficios ambientales de usarse CO<sub>2</sub> súper crítico son como sigue. Primero, el CO<sub>2</sub> que es usado en el proceso es esencialmente no cambiado y puede ser usado de nuevo repetidamente. En segundo lugar, no hay virtualmente corriente de desperdicio, por ejemplo, no se tiene que lidiar con solvente gastado, compuestos orgánicos volátiles, agua de

desperdicio contaminada, etc. Por tanto, el extracto de la presente invención es ambientalmente más sano que los extractos de los métodos del arte previo.

Los extractos de la presente invención son a diferencia de los extractos del arte previo de *Glycyrrhiza sp.* Los extractos de la presente invención son altos en los compuestos conocidos como flavonoides prenilatados (por ejemplo licoricidina y licorisoflavan A). Ambos de estos compuestos tienen efectos anti-inflamatorios, anti-bacteriales, anti-adherentes y anti-hongos. Por ejemplo, el extracto de la presente invención se ha mostrado que tiene una actividad antibacteriana significativa en contra de la bacteria gram positiva tal como el *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus mutans*, la bacteria anaeróbica gram negativa como *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia*, así como una actividad en contra de los hongos en contra de *Aspergillus niger*. Adicionalmente, los extractos de la presente invención están desprovistos o virtualmente desprovistos de ácido glicirrizico cuando se examinan por la cromatografía del líquido de alta presión (HPLC) (vea la sección experimental dada abajo). El ácido glicirrizico también se ha usado como un endulzador y un saborizante en el arte previo y no se requiere en las composiciones de la presente invención.

La licoricidina y el licorisoflavan A son dos de los componentes del extracto de CO<sub>2</sub> súper crítico de la presente invención. Estos ambos muestran actividad antimicrobiana (MIC) sobre el *Streptococcus mutans* a 3.125 µg/ml, el agente causante principal de la caries, y en contra de *Prevotella intermedia* a alrededor de 0.78 µg/ml y alrededor de 1.56 µg/ml para licoricidina y licorisoflavan A, respectivamente y en contra de *Porphyromonas gingivalis* a 0.39 µg/ml y 0.78 µg/ml para licoricidina y licorisoflavan A, respectivamente. La *Prevotella sp* y *Porphyromonas gingivalis* están involucradas en la periodontitis. Ambos componentes mostraron también una actividad excelente como agentes anti-inflamatorios. Por tanto, puede verse que el extracto en general y estos compuestos en particular pueden sobresalir en su capacidad para actuar como agentes anti-inflamatorios, anti-bacteriales y en contra de los hongos (vea la sección experimental abajo).

Como se mencionó anteriormente, el extracto producido por el proceso de la presente invención puede ser usado en muchos productos incluyendo los productos para el cuidado oral y los productos para el cuidado del

cuerpo por sus beneficios y propiedades anti-inflamatorias, anti-bacterianas, anti-adherentes y en contra de los hongos. Abajo se describe algunos de los productos adecuados para el uso con el extracto de la presente invención.

### **Composiciones Orales**

#### **Hilo Dental**

La raíz de *Glycyrrhiza sp* (por ejemplo el extracto de regaliz) de la presente invención puede ser formulado en un hilo dental. Por ejemplo, los extractos de la presente invención pueden ser impregnados dentro del hilo dental de manera que éste se pone en contacto con los dientes del usuario durante el uso del hilo dental. Las concentraciones del extracto de la presente invención cuando se uso en una composición de hilo dental son de alrededor de 0.1 a 5.0% por peso de la mezcla de cera usada en el recubrimiento del material de hilo dental. Las concentraciones preferidas son de alrededor de 0.5 a 3.0% por peso de la mezcla de cera usada en el recubrimiento del material de hilo dental. El hilo dental puede ser usado para asegurar que los extractos de la presente invención se pongan en contacto con las superficies de los dientes que están de cara unos con otros y son duros de reaccionar por algunos de los otros medios descritos. Cuando la licoricidina y licorisoflavon A son usados como los agentes antimicrobianos en el hilo dental de la presente invención éstos pueden ser usados solos o en una mezcla a concentraciones totales de alrededor de 0.01% por peso a 1.0% por peso, a concentraciones totales de alrededor de 0.05% por peso a 0.5% por peso o a una concentración total de alrededor de 0.1% por peso a 0.2% por peso.

En ciertas incorporaciones de la presente invención, dicho hilo dental se hace como se discutió abajo. Un experto en el arte se dará cuenta que hay otros métodos y composiciones para la fabricación de un hilo dental que son compatibles con la composición a base de regaliz de la presente invención.

El significado de las palabras "hilo o hilos dentales", se entenderá aquí para incluir los hilos dentales y las cintas dentales así como cualquier otro artículo simular. Además, los hilos dentales y las cintas usadas en la presente invención pueden incluir cualquier cinta o hilo dental actualmente

disponible comercialmente o adecuada. Estos hilos dentales y cintas pueden ser fabricados de cualquier fuentes naturales o sintéticas cuyos ejemplos incluyen, pero no se limitan a filamentos o hilos de polímeros de una tenacidad alta y normal como GoreTex™, nylons, poliolefinas, polietilenos, polipropilenos, compuestos de fluorocarbón, politetrafluoroetilenos, rayones, dacrones, acrílicos, polímeros de acetato, y otros plásticos solos o en combinación. Las sustancias naturales pueden incluir pero no se limitan a algodón, lana, seda, lino, cañamo, soya y otras fibras cortas solas o en combinación. Las mezclas de las fibras sintéticas-naturales también pueden ser usadas. Sin embargo, los filamentos sintéticos tienden a deshilarse menos que las fibras naturales.

La resistencia a la tensión del hilo dental debe ser distribuida parejamente a lo largo de su longitud. Esta es la clave con las fibras - estas se romperán en el punto más débil, de manera que la resistencia a la tensión equilibrada es la clave. Por tanto, el hilo dental de la presente invención está relacionado a fibras con una resistencia a la tensión alta mientras que aún son utilizables para la limpieza entre los dientes. El denier del hilo o de la fibra de seda mide su peso y también la resistencia a la tensión. El denier es definido como el peso de 9,000 metros de hilo dental no recubierto en gramos. Hay una correlación directa entre el valor numérico del denier y el grosor del hilo: si este valor aumenta, el grosor del hilo también aumenta. Por tanto, generalmente, entre más alto es el denier, más alta la resistencia a la tensión, todo lo demás siendo igual. En una incorporación de la presente invención, el denier del hilo redondo es de alrededor de 750 a 950 y para el hilo plano es de alrededor de 950 a 1150.

La longitud, el diámetro, la estructura o diseño del hilo dental mismo tampoco está limitado a ningún tamaño, forma, arreglo o configuración específica y, por tanto, puede fabricarse para adecuarse a cualquier intención específica. Este puede por ejemplo estar compuesto de una pluralidad de filamentos individuales que se han formado juntos para dar un hilo más grande teniendo un diámetro suficientemente pequeño para permitir la inserción entre los dientes. También puede comprender un hilo de filamentos múltiples compuesto unido a un monofilamento extrudido o a otro hilo de filamentos múltiples. Un hilo de monofilamentos circular, cuadrado o rectangular único también es útil. Otras variaciones adecuadas también son conocidas en el arte y como tales también pueden ser utilizadas en la invención descrita aquí.

Los aglutinantes, por ejemplo, son usados en la invención descrita aquí para unir o de otra manera sujetar a un hilo dental los ingredientes especificados aquí por esta descripción. Estos también proporcionan la capacidad de alterar las características de fricción del hilo dental así como ayudar a unir juntos los filamentos individuales que comprenden el hilo mismo. Además, las variedades usadas aquí no están restringidas a cualesquier tipos específicos o composiciones y se dan por tanto mayor libertad en sus formulaciones, estructuras y constituciones. Los ejemplos de algunos aglutinantes adecuados pueden por tanto incluir, pero no se limitan a ceras naturales de plantas (por ejemplo cera carnauba, cera de soya y cera de jojoba) así como otros compuestos de tipo de cera o de cera soluble en agua o no soluble en agua o polímeros solubles o no solubles en agua, jabones, gomas, resinas (por ejemplo mirra y propolis) y otras sustancias conocidas en el arte.

Los hilos dentales también pueden hacer uso de, por ejemplo, uno o más agentes solubilizantes. Su función, como tal será de ayudar a la disociación. Los agentes solubilizantes adecuados pueden por tanto incluir, pero no limitarse al agua filtrada, al agua de osmosis inversa, al agua destilada y al agua deionizada, sola o en combinación. Sin embargo, el agua deionizada ha sido encontrado que es preferida a las otras.

Los hilos dentales también pueden utilizarse, por ejemplo, uno o más agentes de sabor. Estos preferiblemente comprenden aceites o extractos derivados de plantas y frutas tales como los aceites cítricos, las esencias de frutas, menta, aceite de hierbabuena, aceite de menta, aceite de clavo, aceite de pirola, anís, sasafrás, salvia, eucalipto, mejorana, canela, limón, naranja, banana, cereza, hinojo, manzana, piña, fresa, uva y arándano. Aquéllos expertos en el arte conocerán que tales agentes saborizantes naturales pueden ser usados independientemente combinados en cualquier mezcla sensorialmente aceptada. Todos los sabores y las mezclas de sabor están contemplados por la presente invención.

Para aumentar la atracción del consumidor en forma mayor, los hilos dentales pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes endulzadores naturales. Estos pueden incluir, pero no se limitan a xilitol, glicerol, sorbitol,

maltitol, eritritol, sucrosa, lactosa, dextrosa, maltosa, dextrina, fructosa, galactosa y similares.

Los fluoruros se han encontrado en el pasado que ayudan a evitar la incidencia de caries o lesiones de caries. Las caries son causadas cuando los dientes se desmineralizan a una tasa más rápida de la que estos se remineralizan y la mayor desmineralización es causada por el ácido que produce las placas dentales. La remineralización, sin embargo, es promovida por el calcio y el fosfato como los agentes de remineralización principales encontrados también en la saliva. Los compuestos a base de fluoruro por tanto proporcionan protección en contra de las lesiones cariosas o la caries mediante el actuar como un catalizador para acelerar la precipitación del fosfato de calcio en la forma de una hidroxapatita, sobre o dentro de los dientes. Sin embargo, éste no es un papel único del fluoruro. También es capaz de inhibir la actividad de algunas enzimas bacteriales y de sus procesos que producen ácido, y a concentraciones extremadamente altas éstas pueden matar ciertas bacterias de placa. Aún más importante, esta tiende a incorporarse en la apatita como una hidroxapatita fluorinada o una "fluoroapatita", creando a un mineral que es apreciablemente menos soluble por el ácido.

Por tanto los hilos dentales pueden contener, por ejemplo, uno o más compuestos a base de fluoruro. Estos compuestos también pueden ser ligeramente solubles en agua o estos pueden ser completamente solubles en agua. Estos son, sin embargo, en su mayor parte caracterizados por su habilidad para liberar iones de fluoruro en agua y su libertad de reacciones indeseadas con los otros compuestos de hilo dental. Entre estos materiales están numerosos compuestos a base de fluoruro los cuales pueden comprender sales de fluoruro inorgánicas tales como sales de metal alcalino solubles o de metal alcalinoterreas y otras. Cuando es empleado un compuesto de fluoruro, la cantidad usada dependerá en gran extensión del tipo de compuesto de fluoruro, de su solubilidad y de la formulación final y estructura seleccionada. Como tal, se da una libertad a las cantidades usadas siempre que sean observadas la formulación normal y las salvaguardas farmacéuticas. Consecuentemente, cuando son usados los compuestos a base de fluoruro dentro de las formulaciones listadas abajo éstas deben ser una cantidad de no más de 0.30% (w/w). Sin embargo, se ha

encontrado que la colocación del rango máximo a 0.24% (w/w) es preferida con 0.22 a 0.24% (w/w) siendo el rango general mejor para usarse.

### **Dentífrico**

Los extractos de CO<sub>2</sub> súper críticos de regaliz (extracto de raíz *Glycyrrhiza sp*) de la presente invención también pueden ser usados con las pastas de dientes, los geles para dientes y los polvos para dientes. En una incorporación de la presente invención, la concentración del extracto de la presente invención usados en los dentífricos varía de desde alrededor de 0.002 a 2.0% por peso. En una concentración preferida el rango es de entre 0.02 a 1.0% por peso. Cuando la licoricidina y el licorisoflavon A son usados como los agentes antimicrobianos en el dentífrico de la presente invención estos también pueden ser usados solos o en una mezcla a concentraciones totales de alrededor de 0.01% por peso a 1.0% por peso, a concentraciones totales de alrededor de 0.05% por peso a 0.5% por peso o a concentraciones totales de alrededor de 0.1% por peso a 0.2% por peso.

Las composiciones en la forma de las pastas de dientes, geles, geles líquidos, pastas y líquidos limpiadores de las dentaduras y similares, comprenderán generalmente un aglutinante o agente espesador. Los aglutinantes adecuados para usarse aquí incluyen carragenina (preferida) y/o gomas naturales tales como goma karaya, goma de xantano (preferida), goma arábica (preferida) y la goma tragacanto también puede ser usada así como otros agentes conocidos en el arte. El silicato de aluminio de magnesio coloidal o la sílice hidratada finamente dividida puede ser usada como parte del agente espesador para mejorar la textura. Los agentes aglutinantes/espesadores también pueden ser usados en una cantidad de desde alrededor de 0.1% por peso a alrededor de 15.0% por peso, preferiblemente de desde alrededor de 1.0 a alrededor de 12% por peso de la composición total. Los activos son nitrato de potasio y fluoruro, su nivel está descrito en sus monografías FDA respectivas para la sensibilidad y en contra de la caries. Los activos para la gingivitis aún están pendientes de la terminación de la monografía. Los abrasivos con carbonato de calcio, bicarbonato de sodio o sílice hidratada.

Tales composiciones típicamente comprenderán uno o más endulzadores y saborizantes. Los ejemplos de los endulzadores y saborizantes adecuados para usarse en los dentífricos están discutidos abajo. Los agentes para el balance de un pH (por ejemplo el ácido cítrico, NaOH) así como los surfactantes (por ejemplo sulfato lauril de sodio), los preservativos (por ejemplo el ácido benzoico, el ácido sórbico), los estabilizadores, etc., también son frecuentemente usados en las composiciones dentífricas, cuyos ejemplos se proporcionan arriba. Las composiciones de la presente invención pueden incluir también botánicos.

En adición a la incorporación del extracto de regaliz de la presente invención, pueden haberse incluido en el dentífrico las cantidades menores, por ejemplo de 0.01 a 2% por peso de otros ingredientes naturales tal como los antioxidantes, los preservativos, los agentes de ajuste del pH, los agentes desensibilizantes, los agentes estabilizadores, los agentes de gelación, los sabores, etc. Un agente aglutinante o de gelación preferido es uno o más de carragenina o goma xantano. Los sabores preferidos son los sabores naturales tales como la hierbabuena, la menta verde, durazno y canela, etc. Para los dientes sensibles, la formulación puede contener un agente para aliviar el dolor en las personas con dientes sensibles. Un ingrediente preferido para este propósito es el nitrato de potasio. Los agentes dispersantes pueden ser usados en la presente invención. Los dispersantes preferidos son el sulfato lauril de sodio o los extractos de plantas conteniendo saponina.

También es deseable el incluir uno o más materiales humectantes (el agente de retención de humedad) en la pasta de dientes para evitar que la composición se endurezca con la exposición al aire. Los humectantes preferidos son glicerina y sorbitol. Ciertos humectantes también imparten la dulzura deseable a las composiciones de pastas de dientes. Los dentífricos líquidos y los enjuagues bucales también pueden contener una cantidad de humectante. Los humectantes adecuados son muy conocidos en el arte. Cuando están presentes, los humectantes generalmente representan de desde alrededor de 10% a alrededor de 70% por peso de las composiciones de la invención.

Los polvos de dientes también pueden hacer uso de muchos de los mismos ingredientes que las pastas dentales excepto porque éstas deben ser

mezcladas en un estado seco (por ejemplo molidos en seco) o mezclados como una composición líquida y después ser secados, a través de por ejemplo, varias técnicas de secado y rociado conocidas. El secado con rociado está descrito como cuando una forma líquida de una composición es rociada como una neblina adentro de una cámara seca caliente en donde la porción acuosa de la neblina es evaporada por el calor seco de la cámara dejando solo los constituyentes secos de la composición en una forma en polvo. La forma en polvo de la composición tiene un contenido de humedad de entre alrededor de 0.1% a 5%. Los polvos para los dientes entonces se rehidratan con el uso de cualquiera mediante la adición de agua (por ejemplo con agua aplicada por el usuario) al momento del uso o por la saliva del usuario.

### **Tabletas Que Pueden Ser Disueltas**

Otro aspecto de la presente invención es el de las tabletas limpiadoras de dentaduras que pueden ser disueltas comprendiendo el extracto CO<sub>2</sub> súper crítico de *Glycyrrhiza sp.* de la presente invención. Aún en otro aspecto de la invención es una tableta de limpieza de dentadura que puede ser disuelta comprendiendo uno o ambos de licoricidina y licorisoflavon A aislados, por ejemplo, del extracto CO<sub>2</sub> súper crítico de la presente invención.

Tales tabletas pueden ser sólidas, en capas, teniendo un centro llenado líquido, etc. La tableta debe ser disuelta completamente o casi completamente en una solución acuosa en menos de alrededor de una hora y preferiblemente, en menos de alrededor de 15 minutos. La tableta puede ser efervescente pero no requiere serlo.

Las tabletas limpiadoras de dentaduras y solubles en agua se hacen mediante el primero preparar y secar una granulación de ingredientes usando un aglutinante adecuado en por ejemplo, una solución de alcohol anhidro. La mezcla granulada resultante es entonces secada a un contenido de humedad de 0.4% o menos, se criba y después se mezcla cabalmente con el ingrediente activo deseado junto con los aglutinantes, rellenos, extendedores, tintes, sabores, lubricantes y similares en un aparato de mezclado adecuado. Las mezclas finales son alimentadas dentro de una bolsa y se prensan en tabletas con matriz cuando

se compactan en tabletas. Por tanto, las tabletas así formadas son liberadas y empacadas.

### **Enjuague Bucal y Lavado Bucal**

Típicamente, los enjuagues y lavados para boca de la presente invención comprenden el extracto CO<sub>2</sub> súper crítico de *Glycyrrhiza sp.* de la presente invención en, por ejemplo, una solución de agua/glicerina y pueden adicionalmente comprender uno o más de sabor, humectante, endulzador, emulsificador (por ejemplo poloxamero) y colorante. Aún otro aspecto de la presente invención es un enjuague bucal que comprende uno o ambos de licoricidina y licorisoflavon A aislado, por ejemplo, del extracto CO<sub>2</sub> súper crítico de la presente invención.

Los enjuagues bucales pueden incluir glicerina a un nivel de desde 0 a 60%, preferiblemente de desde 0 a 30% por peso. El valor de pH de tales preparaciones de enjuague bucal es generalmente de desde alrededor de 3.5 a alrededor de 8.0 y preferiblemente de desde alrededor de 4.0 a alrededor a 7.5. Un pH mayor de 8.7 resultará en una sensación de boca no placentera. Las preparaciones líquidas orales también pueden contener agentes de superficie activa, por ejemplo surfactante, en cantidades de hasta 5.0% y más preferiblemente de entre alrededor de 0.5 a 2.0%; y compuestos que proporcionan fluoruro en cantidades de hasta alrededor de 2.0% por peso de la preparación y más preferiblemente alrededor de 0.0442% para el fluoruro de sodio o 0.025% del ión de fluoruro.

Los enjuagues bucales y los lavados para la boca de la presente invención también pueden comprender uno o más alcoholes. Por ejemplo, etanol.

### **Pastillas, Tabletillas y Goma de Mascar**

Las composiciones de goma de mascar que comprenden el extracto CO<sub>2</sub> súper crítico de *Glycyrrhiza sp.* de la presente invención también pueden estar en la forma de una goma de mascar convencional o cualquier otra forma de producto la cual es adecuada para mascar. Aún otro aspecto de la

presente invención es una goma de mascar que comprende uno o ambos de la licoricidina y el licorisoflavon A aislado del extracto CO<sub>2</sub> súper crítico de la presente invención. Las formas físicas adecuadas incluyen barras, cuadrados y píldoras (por ejemplo goma recubierta de azúcar tales como Chiclets™). La goma de mascar también puede tener un centro llenado de líquido en donde el centro líquido contiene las composiciones a base de regaliz (vea por ejemplo la patente de los Estados Unidos de América número 6,280,780). La goma de mascar también puede ser una goma digerible o que puede ser disuelta adecuada para el mascado. Una goma de mascar está típicamente retenida en la cavidad oral por un tiempo suficiente para permitir a los ingredientes liberados el hacer contacto esencialmente con todas las superficies dentales y/o los tejidos orales para los propósitos de la actividad oral.

El término "materiales portadores" como se usan aquí significan cualquier componentes de goma de mascar adicionales efectivos y seguros usados en las composiciones de goma de mascar de la presente invención. Tales materiales incluyen elastómeros, resinas, plastificantes, grasas, solventes, ceras, emulsificadores, suavizadores, agentes de volumen, endulzadores, absorbentes, iones metálicos activos oralmente, material cationico, fuentes de ión de fluoruro, agentes en contra del cálculo adicionales, agentes antimicrobianos, amortiguadores, agentes blanqueadores, sales de bicarbonato de metal alcalino, materiales espesadores, humectantes, agua, surfactantes, dióxido de titanio, agentes saborizantes, xilitol, agentes colorantes y mezclas de los mismos.

La goma de mascar de la presente invención es fabricada por los métodos conocidos en el arte. Por ejemplo, la base de goma es calentada a 45°C para disolverla. El recipiente de mezclado es mantenido a 45°C durante el proceso de mezclado completo y los aditivos como se describió aquí así como el extracto de la presente invención son agregados y mezclados para lograr la homogeneidad. Después la mezcla de goma es formada en barras, cuadrados, etc., se envuelve y se enfría. Si se desea, la goma es recubierta en un recubrimiento de dulce libre de azúcar o con azúcar.

La composición de regaliz también puede ser usada en composiciones de pastillas y píldoras. El portador para las pastillas y píldoras es

convenientemente un azúcar tal como glucosa, lactosa o sucrosa o un material no cariogénico esencialmente, por ejemplo, manitol, xilitol, maltitol, eritritol o sorbitol.

Además del ingrediente activo y del portador, las pastillas preferiblemente contienen uno o más aglutinantes tal como gelatina (una goma vegetal, por ejemplo la goma arábiga es preferida) o la glucosa líquida BPC 1963, la cual en total puede convenientemente estar presente en una cantidad de desde alrededor de 0.5% por peso a 10% por peso de la pastilla. Un rango preferido es de desde alrededor de 1% por peso a 5% por peso.

Las pastillas pueden adicionalmente contener un lubricante tal como ácido estéarico o un estearato tal como estearato de magnesio para facilitar la fabricación de la pastilla. Cuando uno o más lubricantes están presentes, el contenido total de la misma pastilla es preferiblemente de 0.1% a 5% por peso.

Las pastillas pueden ser preparadas por procedimientos de fabricación de pastillas convencionales, por ejemplo mediante el combinar el 1,3-bis(2-carboxicromon-5-yloxy)-2-hidroxipropano o sal del mismo con el auxiliar, diluyente o portador y comprendiendo la mezcla. En un procedimiento preferido, el bis-cromona y el auxiliar, diluyente o portador son deseablemente primero granulados juntos antes de ser comprimidos en una pastilla. El paso de granulación es preferiblemente un paso de granulación en húmedo, y un lubricante es agregado deseablemente en forma inmediata antes del paso de la compresión.

Las pastillas (algunas veces conocidas como jujubes o pastillas suaves) son una preparación dura de tipo de gelatina hecha de una mezcla de glicerina, gelatina (u otro gelificante natural) y agua a la cual se ha incorporado el extracto de la presente invención. El sabor también puede ser agregado. La base de glico-gelatina puede ser fundida mediante el calentar en forma suave y cualquier ingrediente agregado. La base entibiada puede entonces ser vertida en moldes y dejarse asentar. Por ejemplo vea [www.rpsgb.org.uk/pdfs/mussheet04.pdf](http://www.rpsgb.org.uk/pdfs/mussheet04.pdf).

### **Productos Para el Cuidado del Cuerpo**

Los productos para el cuidado del cuerpo típicos incluyen, por ejemplo, las lociones para el cuerpo, las cremas para la piel, los jabones, los productos para el cuidado del cabello (por ejemplo los shampoo y acondicionadores) los filtros solares, los agentes tópicos anti-inflamatorios, las composiciones depilantes, los productos para rasurar (por ejemplo las cremas para rasurar y las lociones para después de rasurar), los desodorantes, el cuidado del bebé, etc. Los productos para el cuidado del cuerpo son productos usados en el cuerpo externo (por ejemplo la piel, el cabello, etc.) como tratamientos tópicos usualmente.

Uno con práctica en el arte conoce como formular tales productos para el cuidado del cuerpo. Por ejemplo, la patente de los Estados Unidos de América No. 6,861,062 otorgada a Silva y otros (e incorporada aquí por referencia) describe formulaciones de ejemplo y métodos para hacer cremas para la piel. Las composiciones de hierbas para productos para el cuidado de la piel también son conocidos en el arte (vea por ejemplo la patente de los Estados Unidos de América No. 6,586,018 otorgada a Fassano, la cual es incorporada aquí por referencia) describe formulaciones y métodos de ejemplo de fabricación.

Las composiciones y los métodos para producir los productos para rasurar también son conocidos en el arte. Por ejemplo, la patente de los Estados Unidos de América No. 7,779,454 otorgada a Lucas la cual es incorporada aquí por referencia, describe varias formulaciones y métodos de ejemplo de fabricación. La patente de los Estados Unidos de América No. 6,479,043 otorgada a Tietjen y otros (incorporada aquí por referencia) describe las formulaciones de ejemplo y los métodos de fabricación para agentes depilatorios.

En forma similar, las formulaciones y los métodos para la producción de jabones, lociones de filtro solar y tratamientos tópicos antiinflamatorios también son conocidos en el arte.

Los productos para el cuidado del cuerpo de la presente invención, en una incorporación, comprenden un extracto de la raíz de la planta *Gliciriza* sp., comprende un extracto libre de ácido glicirrizico esencialmente en donde los componentes principales del extracto son flavonoides prenilatados en donde la raíz fue extraída por el proceso de extracción CO<sub>2</sub> súper crítico.

En otra incorporación, el extracto es de gliciriza o uralensis y los componentes principales del extracto son la licoricidina y el licorisoflavan A.

En otra incorporación, el extracto es de extracto de Gliciriza glabra y el componente principal del extracto es glabidrina.

Por ejemplo, un desodorante de la presente invención en una incorporación, comprende un extracto de la presente invención en combinación con un compuesto antioxidante, preferiblemente con un ingrediente del grupo de tocoferol y sus derivados, butil hidroxianisol (BHA), butil hidroxitolueno (BHT), ácido eritóbico, propil galato, eritorbato de sodio, butil hidroquinona terciaria (TBHQ), y extracto de romero, más preferiblemente con ácido ascórbico y sales de los mismos. Además, el desodorante puede comprender ciertas sales de metal de un ácido carboxílico hidroxil insaturado, preferiblemente ricinoleato de zinc. En una incorporación preferida, el extracto de la presente invención está a una concentración de alrededor de 0.01 a 5.0 por ciento por peso y en una incorporación más preferida, de desde alrededor de 0.05 a 2.0 por ciento por peso. Cuando la licoricidina y el licorisoflavan A son usados como agentes antimicrobianos en el desodorante de la presente invención éstos pueden ser usados solos o en una mezcla a concentraciones totales de alrededor de 0.01 por ciento por peso a 1.0 por ciento por peso, a concentraciones totales de alrededor de 0.05 por ciento por peso a 0.5 por ciento por peso o a unas concentraciones totales de alrededor de 0.1 por ciento por peso a 0.2 por ciento por peso.

Para las lociones del cuerpo, cremas para la piel, jabones, productos para el cuidado del cabello, filtros solares, agentes tópicos antiinflamatorios, composiciones depilatorias, productos para rasurar, productos para el cuidado del bebé, la concentración de los extractos de la presente invención está a una concentración de alrededor de 0.01 – 2 por ciento y más preferiblemente de 0.1 – 1 por ciento. Cuando la licoricidina y el licorisoflavan A son usados como los agentes antimicrobianos en los productos para el cuidado del cuerpo de la presente invención éstos pueden ser usados solos o en una combinación a concentraciones totales de alrededor de 0.01 por ciento por peso a 1.0 por ciento por peso, a concentraciones totales de alrededor de 0.05 por ciento por peso a 0.5

por ciento por peso a concentraciones totales de alrededor de 0.1 por ciento por peso a 0.2 por ciento por peso.

## EXPERIMENTAL

**Proceso de Extracción:** El extracto de regaliz usado en los ejemplos siguiente y en la fabricación de dentífricos de la presente invención se hizo con un proceso de extracción de CO<sub>2</sub> súper crítico novedoso y no obvio. El proceso de extracción de la presente invención, en una incorporación fue como sigue. La raíz de gliciriza uralensis fue cortada, molida y hecha polvo para crear una materia prima. La materia prima fue puesta en la cámara de extracción (el extractor). La cámara de extracción fue alimentada con líquido CO<sub>2</sub>. El líquido CO<sub>2</sub> se trajo desde el tanque de almacenamiento/trabajo, fue enfriado y bombeado dentro de la cámara de extracción a 300 bar, 50 grados centígrados con el 5 por ciento de adición de 96 por ciento de etanol. El extracto de CO<sub>2</sub> fue entonces dosificado a través de un evaporador y se hizo fluir adentro de un tanque de separación.

Bajo las condiciones súper críticas establecidas en el extracto, el CO<sub>2</sub> tiene propiedades de solvente para los ingredientes lipofílicos mientras que el CO<sub>2</sub> en la fase de gas está sin poder de solvente bajo las condiciones en el separador (60 bar, 30 grados centígrados). Por tanto, el extracto fue precipitado y el gas fue regenerado en el tanque de separación. El CO<sub>2</sub> fue entonces licuado mediante el pasarlo a través de un condensador y se recicló al tanque de trabajo.

### **Comparación del Extracto de Regaliz CO<sub>2</sub> Súper Crítico de la Presente Invención con los Extractos hechos con los Métodos del Arte Previo**

**Concentración inhibidora mínima de microdilución de caldo:**  
Para anaeróbicos, 190 µL de caldo anaeróbico Wilkies Chalgren (WC) reducido previamente y estéril con 0.075 por ciento de cisteína fueron agregados al primer pozo de las series de prueba en una placa de 96 pozos, seguido por 100 µL en cada uno de los cuatro pozos de prueba adicionales. Diez µL de la solución de suministro esterilizada con filtro de extracto CO<sub>2</sub> de licorice, preparado a 40 mg/mL, en etanol, fue agregada al primer pozo de la serie. Los contenidos del primer pozo fueron mezclados cabalmente y se diluyeron en serie (1:1) con los cuatro pozos

restantes en la serie; 100 µL fueron descartados del pozo final en la serie. Las suspensiones de *Porfiromonas gingivalis* ATCC 33277 o *Prevotella intermedia* ATCC 25611, diluidos a aproximadamente  $1 \times 10^6$  cfu (unidades formadoras de colonia) por mL fueron agregados a los pozos de prueba en cantidades de 100 µL. La promoción de crecimiento apropiada y los controles de esterilidad fueron incluidos. Los platos fueron incubados a 37 grados centígrados anaeróbicamente hasta que fue observado un pozo de control de crecimiento. La MIC (concentración inhibidora mínima) fue registrada al crecimiento inhibitor de concentración más bajo del organismo de prueba como se ve con el ojo sin ayuda. El *Streptococcus mutans* ATCC 25175 fue probado en una forma similar, el caldo de soya tríptico (TSB) como el medio de prueba y la incubación de los platos a 37 grados centígrados con 5 por ciento de CO<sub>2</sub>, el *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 fue probado usando el caldo de soya tríptico (TSB) como el medio de prueba y la incubación de placas a 37 grados centígrados. El *Aspergillus niger* ATCC 16404 fue probado, con el caldo de soya tríptico (TSB) como el medio de prueba y se incubó a la temperatura ambiente (25 grados centígrados).

Los resultados fueron registrados como el valor de modo para experimentos triplicados contra cada bacteria. La *Prevotella intermedia* y la *Prevotella gingivalis* son bacterias gram negativas involucradas en la periodontitis. El *Streptococcus mutans* está involucrado en una formación de caries. Ambos extractos súper críticos fueron capaces de inhibir el crecimiento de estas tres bacterias patógenas a las concentraciones más bajas del extracto probado. Los extractos de regaliz súper crítico de la presente invención con o sin el uso o no de etanol como un modificador, fueron capaces de inhibir la *Prevotella intermedia* a una concentración de 12.5 µg/ml. El extracto usando etanol como un modificador fue capaz de inhibir el crecimiento de *Prevotella gingivalis* al mismo nivel que la clorhexidina. El extracto de regaliz súper crítico de la presente invención (con etanol) fue capaz de inhibir el crecimiento de *Streptococcus mutans*, una bacteria cariogénica a una concentración de 12.5 µg/ml. El extracto de regaliz súper crítico de la presente invención sin etanol fue solo probado a 31.25 µg/ml. Vea la Tabla 1A.

**Tabla 1A.** Actividad antibacteriana encontrada en la bacteria oral

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  |  |  |  |
|--|--|--|--|

|                                           | Regaliz CO <sub>2</sub> – a<br>extracto (µg/ml) | Regaliz CO <sub>2</sub> –<br>EtOH extracto<br>(µg/ml) | Clorhexidina |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------|
| <b><i>Prevotella intermedia</i></b>       | 12.5                                            | 12.5                                                  | 3.125        |
| <b><i>Porfiromonas<br/>gingivalis</i></b> | 12.5                                            | 6.25                                                  | 6.25         |
| <b><i>Streptococcus mutans</i></b>        | <31.25*                                         | 12.5                                                  | 1.56         |

\* La concentración más baja probada fue de 3.125 µg/ml

### Actividad Antibacteriana de Licoricidina y de Licorisoflavan

#### A

La licoricidina y el licorisoflavan A son los dos de los componentes del extracto CO<sub>2</sub> súper crítico de la presente invención. Ambos mostraron la actividad antimicrobiana sobre el *Streptococcus mutans* a 3.125 µg/ml, el agente de causa principal de las caries y en contra de la *Prevotella intermedia* a alrededor de 0.78 µg/ml y alrededor de 1.56 µg/ml y *Porfiromonas gingivalis* a 0.39 µg/ml y 1.56 µg/ml para la licoricidina y el licorisoflavan A, respectivamente, como se mostró en la Tabla 1B. La *Porfiromonas gingivalis* y la *Prevotella sp* están involucradas en la periodontitis. Estas concentraciones fueron a las concentraciones inhibitoras mínimas (MIC). Ambos componentes mostraron también una excelente actividad como agentes antiinflamatorios. La concentración inhibitora mínima es definida por aquellos expertos en el arte como la concentración más baja de un agente antimicrobiano que inhibirá el crecimiento visible de microorganismo después de la incubación durante la noche. Las concentraciones inhibitoras mínimas son usadas por aquellos expertos en el arte para vigilar la actividad de nuevos agentes antibacterianos. La clorhexidina es usada aquí como un control positivo y se encuentra frecuentemente como un agente antibacteriano en, por ejemplo, el enjuague bucal.

La concentración inhibitora mínima de microdilución de caldo fue llevada a cabo como sigue. Diez µL de una solución de suministro esterilizada con filtro de compuesto puro, licoricidina o licorisoflavan A preparado a 1 mg/mL en

etanol, fueron agregados al primer pozo de la serie. Los contenidos del primer pozo fueron mezclados cabalmente y se diluyeron en serie (1:1) con los siete pozos restantes en la serie; 100 µL fueron descartados del pozo final en la serie. Las suspensiones de *Porfiromonas gingivalis* ATCC 33277 o de *Prevotella intermedia* ATCC 25611, se diluyeron a aproximadamente 1 x 10<sup>6</sup> cfu (unidades formadoras de colonia) por mL, fueron agregados a los pozos de prueba en cantidades de 100 µL. La promoción de crecimiento apropiada y los controles de esterilidad fueron incluidos. Las placas fueron incubadas a 37 grados centígrados anaeróbicamente hasta que la turbidez del pozo de control de crecimiento fue observada. La MIC (concentración inhibidora mínima) fue registrada a la concentración más baja que inhibe el crecimiento del organismo de prueba como se ve con el ojo sin ayuda. El *Streptococcus mutans* ATCC 25175 fue probado en una forma similar, con un caldo de soya tríptico (TSB) como el medio de prueba y la incubación de las placas a 37 grados centígrados con 5 por ciento de CO<sub>2</sub>.

Los resultados fueron registrados como el valor de modo para los experimentos triplicados en contra de cada bacteria. La *Prevotella intermedia* y la *Prevotella gingivalis* son las bacterias gram negativas involucradas en la periodontitis. El *Streptococcus mutans* está involucrado en la formación de caries. Ambos compuestos fueron capaces de inhibir el crecimiento de estas tres bacterias patógenas.

Tabla 1B

|                                  | Extracto<br>(µg/ml) | Licoricidin<br>(µg/ml) | Licorisoflavan<br>A (µg/ml) | Clorhexidina<br>(µg/ml) |
|----------------------------------|---------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| <i>Streptococcus<br/>mutans</i>  | 12.50               | 3.125                  | 3.125                       | 1.56                    |
| <i>Prevotella gingivalis</i>     | 6.25                | 0.39                   | 0.78                        | 6.25                    |
| <i>Prevotella<br/>intermedia</i> | 6.25                | 0.78                   | 1.56                        | 3.125                   |

**Formación de biopelícula y viabilidad:** Un cultivo de 24 horas de *P. gingivalis* (ATCC 33277) en un caldo Todd-Hewitt complementado con hemina y vitamina K (THB-HK) fue diluido en un medio de caldo fresco para obtener una densidad óptica a 655 nm ( $OD_{655}$ ) DE 0.07. Las muestras (100  $\mu$ L) fueron agregadas a los pozos a una placa de cultivo de tisú de 96 pozos conteniendo 100  $\mu$ L de diluciones en serie (0 a 500  $\mu$ g/mL) de extractos de planta estéril en THB-HK. Los pozos de control sin extracto también fueron inoculados. Después de la incubación por 48 horas a 37 grados centígrados bajo condiciones anaeróbicas, el medio gastado y las bacterias de flotación libre fueron removidos mediante la aspiración usando una aguja de 26G y los pozos fueron lavados tres veces con agua destilada. Las biopelículas de *P. gingivalis* fueron manchadas con 0.4 por ciento de violeta cristal (100  $\mu$ L) por 15 minutos. Los pozos fueron lavados cuatro veces con agua destilada para remover el tinte violeta cristal no unido y se secaron por 2 horas a 37 grados centígrados. Después de agregar 100  $\mu$ L de 95% por ciento (v/v) de etanol a cada pozo, la placa fue agitada por 10 minutos para liberar la mancha de la biopelículas y la absorbencia a 550 nm ( $A_{550}$ ) fue registrada. Los ensayos fueron corridos por triplicado y los medios de desviaciones estándar  $\pm$  de dos experimentos independientes fueron calculados. Vea la Tabla 2.

El efecto de las fracciones de planta sobre la viabilidad de célula *P. gingivalis* fue investigado usando el tetrazolio de sido 3'-(1-[(fenilamino)-carbonilo]-3.4-tetrazolio)-bis(4-metoxi-6-nitro) ensayo de reducción de hidrato de ácido sulfónico benceno (XTT). Brevemente el XTT fue disuelto en PBS a 1 mg/mL y la menadiona fue preparada en acetona a 1 mM. El reactivo de XTT/menadiona contuvo 12.5 partes de XTT/1 parte de menadiona. Una biopelícula 48 horas de *P. gingivalis* fue preparada como se indicó anteriormente y se trató con las fracciones de planta (0 a 250  $\mu$ g/mL) por 2 horas (anaerobiosis 37 grados centígrados) antes de agregar 25  $\mu$ L de XTT/menadiona. Después de 1 hora a 37 grados centígrados, la absorbencia a 490 nm ( $A_{490}$ ) fue leída usando un lector de microplaca. El extracto de regaliz de la presente invención fue capaz de inhibir el crecimiento de *P. gingivalis* y también de inhibir la formación de *P. gingivalis*. El *P. gingivalis* fue entonces incapaz de sujetarse (antiadherencia). Cuando el extracto de regaliz fue aplicado después de que fue formada la biopelícula, no hubo desabsorción de la biopelícula pero la viabilidad de la biopelícula fue reducida lo cual significa que la

biopelícula no fue removida sino que la bacteria que formaba la biopelícula murió. Vea la Tabla 2.

**Tabla 2:** Efecto de la formación de biopelícula de extracto de CO<sub>2</sub> regaliz, propiedades de adherencia y viabilidad *P. gingivalis*.

|                                     | Inhibir la película de <i>P. gingivalis</i> (antiadherente) (µg/ml) | Desabsorción de biopelícula <i>P. gingivalis</i> (µg/ml) | Crecimiento de <i>P. gingivalis</i> (µg/ml) | Efecto bactericida sobre <i>P. gingivalis</i> en una biopelícula (viabilidad de célula) (µg/ml) |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Extracto de CO <sub>2</sub> Regaliz | 4.2                                                                 | --                                                       | 4.2                                         | 8                                                                                               |

**Preparaciones LPS:** *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ATCC 29522 (syns: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) y *P. gingivalis* ATCC 33277 en sus medios de cultivo apropiados. Los LPS fueron aislados de éstas cepas bacteriales por un método usado rutinariamente en el laboratorio.

**Tratamientos de macrófago:** Las células U937 (ATCC CRL-1593.2) una línea de célula de leucemia monoblástica humana, fue cultivada a 37 grados centígrados en 5 por ciento de CO<sub>2</sub> a la atmósfera en RPMI-1640 complementado con 10 por ciento de FBS y 100 µg/mL de penicilina-estreptomicina (RPMI-FBS). Los monocitos (2 x 10<sup>5</sup> células/ml) fueron incubados en RPMI-10 por ciento FBS conteniendo 10 mg/ml de ácido forbol mirístico (PMA) por 48 horas para inducir la diferenciación en las células de tipo de macrófago adherente. Después del tratamiento con ácido forbol mirístico, el medio fue reemplazado con un medio fresco y las células diferenciadas fueron incubadas por 24 horas adicionales antes del uso. Los macrófagos adherentes fueron suspendidos RPMI-10 por ciento FBS y se centrifugaron a 200 x g por 8 minutos. Estos fueron entonces lavados y suspendidos en RPMI-10 por ciento FBS a una densidad de 1 x 10<sup>6</sup> de células/ml y se pusieron en una placa de 6 pozos (2 x 10<sup>6</sup> células/pozo en 2 ml) a 37 grados centígrados en una atmósfera de 5 por ciento de CO<sub>2</sub>.

Los macrófagos fueron tratados con el extracto de regaliz a concentraciones de hasta 250 µg/mL y se incubaron a 37 grados centígrados en 5 por ciento de CO<sub>2</sub> por 2 horas antes de la estimulación con LPS a una concentración final de 1 µg/mL. Después de una incubación de 24 horas (37 grados centígrados en 5 por ciento de CO<sub>2</sub>), los súper nadantes de medio de cultivo fueron recolectados y almacenados a -20 grados centígrados hasta que se usaron. Las células incubadas en el medio de cultivo con o sin el extracto de regaliz, pero no estimulados con LPS, fueron usadas como controles.

**Determinación de niveles de citocina:** Los estudios de ensayo inmunoabsorbente enlazado de enzima comerciales (ELISA) (de R&D Systems de Minneapolis, MN, Estados Unidos de América) fueron usados para cuantificar las concentraciones de IL-1β, IL-6, IL-8, y TNF-α en súper nadantes de cultivo libres de célula de acuerdo a los protocolos del fabricante. La absorbencia a 450 nm fue leída en un lector de microplaca con una corrección de longitud de onda puesta a 550 nm.

**Análisis estadístico:** Los análisis de dos días de variación se llevaron a cabo para comparar los medios de las condiciones diferentes. Las diferencias son consideradas significantes a un nivel de 0.05 (*P* valor).

**Efecto antiinflamatorio.** Los extractos de la presente invención causaron una inhibición significativa in Vitro de la producción de interleucina 1β, interleucina 8 y necrosis de tumor α por los macrófagos producidos de las células U937, una línea de célula de leucemia monoblástica humana estimulada con LPS del *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* a una concentración de 10 µg/mL y a 5 µg/mL para el interleucina 6. Estos resultados fueron confirmados en dos experimentos independientes.

El extracto de regaliz causó una inhibición significativa in Vitro de la producción de interleucina 6, interleucina 8 y del factor-α de necrosis de tumor (TNF-α) por los macrófagos estimulados con LPS de *P. gingivalis* a una concentración variando de desde 5-10 µg/ml. Estos resultados fueron confirmados en dos experimentos independientes.

#### **Análisis HPLC del Extracto CO<sub>2</sub> Súper Crítico**

Las muestras de los extractos de la presente invención y de los extractos producidos por los métodos del arte previo fueron analizados por la cromatografía de líquido de alta presión (HPLC). Las especificaciones para el procedimiento usado fueron como sigue:

La cromatografía de líquido de alta presión se llevó a cabo sobre un Zorbax Eclipse XDB X-18 (Agilent Technologies, de Santa Clara, California, Estados Unidos de América) 250 x 4.6 milímetros i.d., 5 µm, con Zorbax C-18 columna de protección: (Cat. # HP 990967-902 y HP 820950-925).

|           |                                                           |    |    |      |
|-----------|-----------------------------------------------------------|----|----|------|
|           | Fase Móvil: MeCN (0.05% TFA)-H <sub>2</sub> O (0.05% TFA) |    | 0  | min. |
| 45        | 55                                                        |    |    |      |
|           | 3 min.                                                    | 45 | 55 |      |
| 25 min.   | 100                                                       | 0  |    |      |
| 25.1 min. | 45                                                        | 55 |    |      |

Acondicionamiento: por lo menos 20 minutos

Tasa de Flujo: 1.0 ml/min

Temperatura Col.: 30° C

Detector:280 nm (bw 16, referencia 450 nm, bw 100)

Tiempo de Corrida: 25 min.

Tiempo Posterior: 5 min.

Los resultados están presentados en la figura 1. El primer cromatograma (A) muestra un extracto con agua caliente y este contiene solo compuestos hidrofílicos. La elución pico después de 4.5 minutos es ácido glicirrizico. De acuerdo al espectro UV y el tiempo de retención, el ácido glicirrizico esta solo presente en el extracto de agua caliente. El segundo cromatograma (B) es un extracto de 100 por ciento de etanol y el cromatograma (C) es un extracto de acetato de etilo, ambos son muy similares en la composición, con la excepción de que B contiene más compuestos hidrofílicos (elución entre 0-4 minutos). Los componentes principales del extracto CO<sub>2</sub> son licoricidina (1, elutar después de 16.5 minutos) y licorisoflavan A (2, elutar después de 21 minutos), junto con un flavonoide no identificado pico 3 alrededor de 18 minutos. El extracto súper crítico

usando etanol (EtOH) como un modificador contiene más compuestos hidrofílicos que el extracto súper crítico sin modificador, y contiene las cantidades más altas de licoricidina y de licorisoflavan A. Además, desde un punto de vista ambiental, el extracto de CO<sub>2</sub> usa solo un porcentaje pequeño de etanol (5-10 por ciento) para lograr un buen balance de compuestos hidrofílicos y lipofílicos. En ambos extractos súper críticos, la licoricidina y el licorisoflavan A son altamente dominantes.

La licoricidina y el licorisoflavan A fueron aislados del extracto CO<sub>2</sub> súper crítico de la presente invención como sigue. Una cantidad de alrededor de 433 mg de licorice CO<sub>2</sub>/EtOH extracto fue sometido a una cromatografía de líquido de presión media (MPLC) con un sistema Büchi C-600 MPLC (de Büchi Analytical, Flawil, Suiza) usando una fase estacionaria a base de ODS (Phenomenex Luna C-18(2), 100 Å) usando acetonitrilo-agua (45:55) como solvente y una tasa de flujo de 5 mL/min. La fracción 3 contuvo licoricidina (32.8 miligramos) y licorisoflavan A (21.5 miligramos) fueron obtenidos de la fracción 7. La pureza de la licoricidina fue de alrededor de 89 por ciento y la pureza del licorisoflavan A fue de alrededor de 91 por ciento. En el contexto de la presente invención, el término "aislado" en relación a la licoricidina y el licorisoflavan A de la presente invención incluye purezas de alrededor de 50 por ciento o mayor, de alrededor de 60 por ciento o mayor, de alrededor de 70 por ciento por peso o mayor, de alrededor de 80 por ciento por peso o mayor, de alrededor de 90 por ciento por peso o mayor, de alrededor de 95 por ciento por peso o mayor o de alrededor de 99 por ciento por peso o mayor.

## REIVINDICACIONES

1. Un método para elaborar un extracto de *Glycyrrhiza* sp. que comprende flavonoides prenilatados, en donde el método comprende la extracción de la raíz de la planta *Glycyrrhiza* sp. con CO<sub>2</sub> supercrítico, evaporar el CO<sub>2</sub>, y recuperar el extracto.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el método comprende:
  - a) cortar, moler y pulverizar una *Glicirrizia uralensis* para crear una materia prima;
  - b) colocar la materia prima en una cámara de extracción;
  - c) llenar la cámara de extracción con CO<sub>2</sub> a una temperatura supercrítica y presión suficiente para formar CO<sub>2</sub> supercrítico;
  - d) reducir la presión y evaporar el CO<sub>2</sub> para precipitar un extracto; y
  - e) recuperar el extracto.
3. El método de la reivindicación 2, comprendiendo adicionalmente reciclar el CO<sub>2</sub> en un tanque de almacenamiento/trabajo.
4. El método de la reivindicación 2, en donde la temperatura supercrítica en la etapa c) es una temperatura superior a 31.3 grados Celsius.
5. El método de la reivindicación 4, en donde la presión supercrítica en la etapa c) es una presión superior a 73.96 bares.
6. El método de la reivindicación 5, en donde la temperatura supercrítica y presión suficiente para formar el CO<sub>2</sub> supercrítico en la etapa c) es aproximadamente 50 grados Celsius y aproximadamente 300 bares.
7. El método de la reivindicación 2, en donde se emplea etanol como modificador durante el proceso de extracción.
8. El método de la reivindicación 7, en donde hay una adición de 5% de etanol al 96% al CO<sub>2</sub> supercrítico en la etapa c).

## R E S U M E N

La presente invención proporciona en un aspecto productos hechos de un extracto CO<sub>2</sub> súper crítico no obvio y novedoso de las raíces de Gliciriza sp., efectivo como un antiinflamatorio, antibacterial, antifungal y agente antiadherente, incluyendo, pero no limitándose a los productos para el cuidado oral y para el cuidado del cuerpo. La presente invención proporciona en otro aspecto componentes aislados del extracto CO<sub>2</sub> súper crítico de las raíces de Gliciriza sp., efectivo como un antiinflamatorio, un agente antibacterial, antifungal y antiadherente incluyendo, pero no limitándose a productos para el cuidado oral y para el cuidado del cuerpo.

1/2

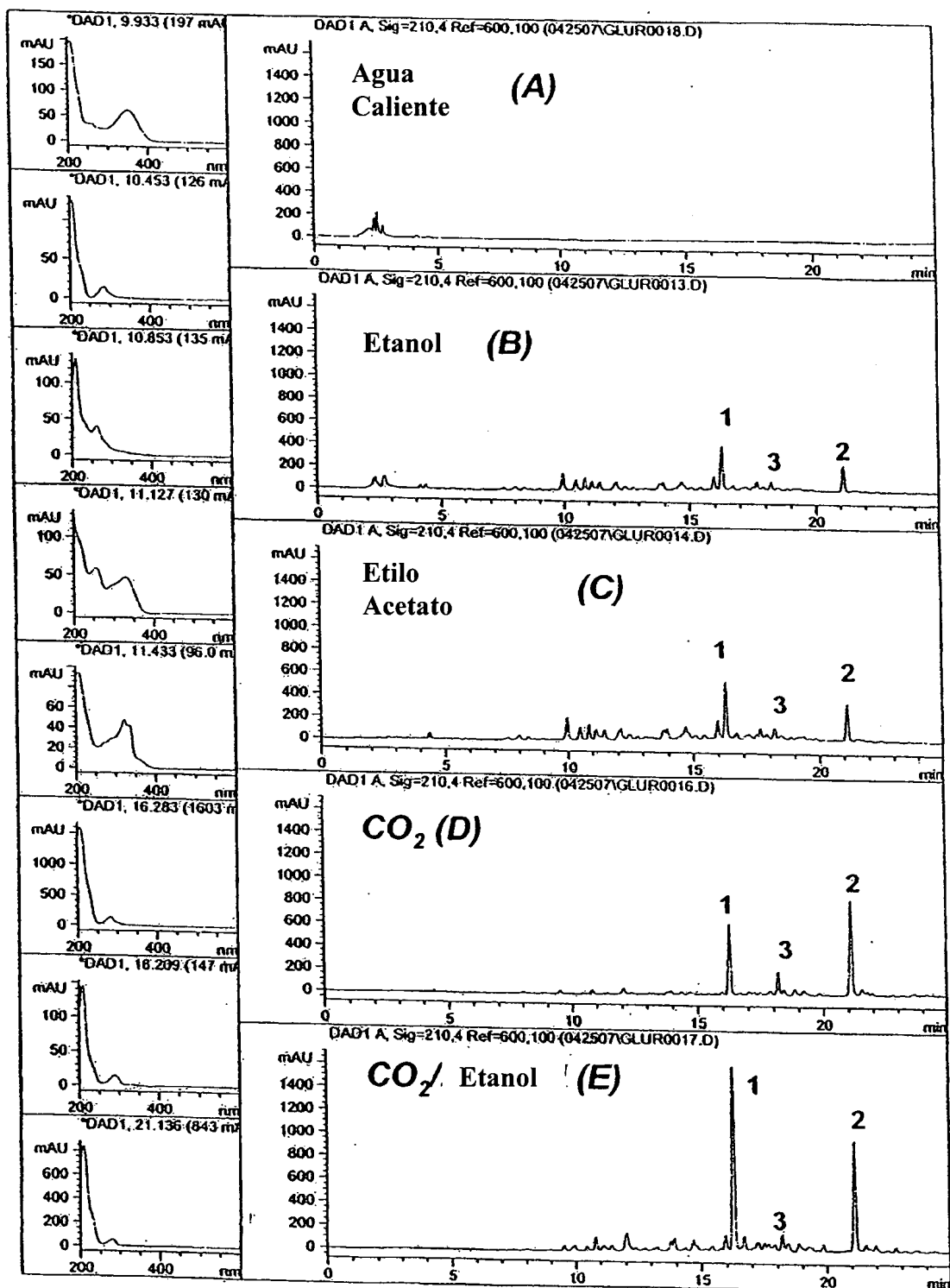


FIG. 1

2/2

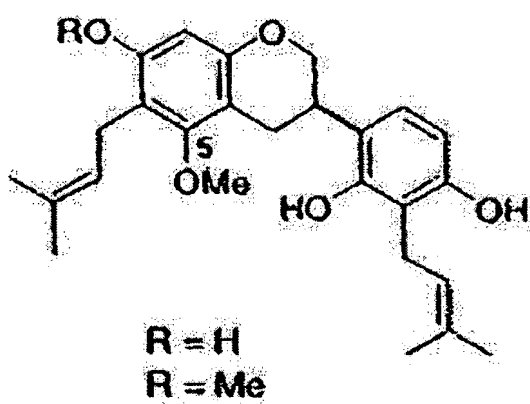


FIG. 2

112018  
APR 19 2010

## APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

## CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 14TH DAY OF JANUARY 2010
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A384357
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Certificate Number: 116172165

Verify this certificate at  
[https://www1.state.nj.us/TYTR\\_StandingCert/JSP/Verify\\_Cert.jsp](https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp)

I, Christine Briscoe, of COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, do hereby declare that the copy attached hereto is a true photocopy of the assignment of United States Patent Application Serial No. 11/799,524 filed May 2, 2007, and all corresponding United States non-provisional and foreign patent applications, all divisional, continuation, reissue and reexamination applications of the aforesaid United States application, and all Letters Patent or comparable rights issuing thereon in the United States and in all foreign countries, together with the right 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.

Christine Briscoe  
Christine Briscoe  
Patent Administrator  
Colgate-Palmolive Company

Subscribed and sworn to  
Before me this 12 day  
of January 2010

x Emily Lang

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

A 17762 1



**THE UNITED STATES OF AMERICA**

**TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:**

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE  
United States Patent and Trademark Office

November 09, 2009

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE  
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON  
JULY 31, 2007.

By Authority of the  
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property  
and Director of the United States Patent and Trademark Office



*T. Wallace*  
T. WALLACE  
Certifying Officer

## PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1  
Stylesheet Version v1.1

| SUBMISSION TYPE:                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | NEW ASSIGNMENT       |               |                      |                     |                      |               |               |                |       |              |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------|----------------------|---------------------|----------------------|---------------|---------------|----------------|-------|--------------|-------|
| NATURE OF CONVEYANCE:                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ASSIGNMENT           |               |                      |                     |                      |               |               |                |       |              |       |
| CONVEYING PARTY DATA                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                      |               |                      |                     |                      |               |               |                |       |              |       |
| <table border="1"><thead><tr><th>Name</th><th>Execution Date</th></tr></thead><tbody><tr><td>Chantal Bergeron</td><td>07/09/2007</td></tr><tr><td>Stefan Gafner</td><td>07/09/2007</td></tr></tbody></table>                                                                                                                |                      | Name          | Execution Date       | Chantal Bergeron    | 07/09/2007           | Stefan Gafner | 07/09/2007    |                |       |              |       |
| Name                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Execution Date       |               |                      |                     |                      |               |               |                |       |              |       |
| Chantal Bergeron                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 07/09/2007           |               |                      |                     |                      |               |               |                |       |              |       |
| Stefan Gafner                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 07/09/2007           |               |                      |                     |                      |               |               |                |       |              |       |
| RECEIVING PARTY DATA                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                      |               |                      |                     |                      |               |               |                |       |              |       |
| <table border="1"><tr><td>Name:</td><td>Tom's of Maine, Inc.</td></tr><tr><td>Street Address:</td><td>302 Lafayette Center</td></tr><tr><td>City:</td><td>Kennebunkport</td></tr><tr><td>State/Country:</td><td>MAINE</td></tr><tr><td>Postal Code:</td><td>04043</td></tr></table>                                         |                      | Name:         | Tom's of Maine, Inc. | Street Address:     | 302 Lafayette Center | City:         | Kennebunkport | State/Country: | MAINE | Postal Code: | 04043 |
| Name:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Tom's of Maine, Inc. |               |                      |                     |                      |               |               |                |       |              |       |
| Street Address:                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 302 Lafayette Center |               |                      |                     |                      |               |               |                |       |              |       |
| City:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kennebunkport        |               |                      |                     |                      |               |               |                |       |              |       |
| State/Country:                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | MAINE                |               |                      |                     |                      |               |               |                |       |              |       |
| Postal Code:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 04043                |               |                      |                     |                      |               |               |                |       |              |       |
| PROPERTY NUMBERS Total: 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                      |               |                      |                     |                      |               |               |                |       |              |       |
| <table border="1"><thead><tr><th>Property Type</th><th>Number</th></tr></thead><tbody><tr><td>Application Number:</td><td>11799524</td></tr></tbody></table>                                                                                                                                                                |                      | Property Type | Number               | Application Number: | 11799524             |               |               |                |       |              |       |
| Property Type                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Number               |               |                      |                     |                      |               |               |                |       |              |       |
| Application Number:                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 11799524             |               |                      |                     |                      |               |               |                |       |              |       |
| CORRESPONDENCE DATA                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                      |               |                      |                     |                      |               |               |                |       |              |       |
| Fax Number: (603)433-6372<br><i>Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.</i><br>Phone: 603-433-6300<br>Email: dkellom@pierceanwood.com<br>Correspondent Name: Kevin M. Farrell<br>Address Line 1: One New Hampshire Ave., Suite 350<br>Address Line 4: Portsmouth, NEW HAMPSHIRE 03801 |                      |               |                      |                     |                      |               |               |                |       |              |       |
| ATTORNEY DOCKET NUMBER:                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 8010-2003            |               |                      |                     |                      |               |               |                |       |              |       |
| NAME OF SUBMITTER:                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Debra J. Kellom      |               |                      |                     |                      |               |               |                |       |              |       |
| Total Attachments: 2<br>source=8010-2003US01 pdf assignment documents (P0159230)#page1.tif<br>source=8010-2003US01 pdf assignment documents (P0159230)#page2.tif                                                                                                                                                            |                      |               |                      |                     |                      |               |               |                |       |              |       |

CH 11799524 \$40.00

500324692

PATENT  
REEL: 019623 FRAME: 0568

| ASSIGNMENT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ATTORNEY DOCKET NO. 8010-2003US01                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| For good and valuable consideration, of which we acknowledge receipt, we,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                   |
| NAME: Chantal Bergeron of City State: Kennebunkport, Maine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                   |
| <p>respectively, hereby sell, assign and transfer to Tom's of Maine, Inc. (a Maine company) having an address at 302 Lafayette Center, Kennebunkport, ME 04043, its successors and assigns, the entire right, title and interest throughout the world in our invention entitled SUPERCRITICAL CO2 LIQUORICE EXTRACT AND PRODUCTS MADE THERE FROM for which an application for a United States Patent was executed on the dates indicated below, and any and all patent applications and patents of every country for said invention, including divisions, continuing applications, re-examinations, reissues, and extensions thereof, and all rights of priority resulting from the filing of said applications, we authorize the above-named assignee to apply for patents of foreign countries for said invention and to claim all rights of priority without further authorization from us, we agree to execute all papers useful in connection with said United States and foreign applications, and generally to do everything possible to aid said assignee, its successors, assigns and licensees, at their request and expense, in obtaining and enforcing patents for said invention in all countries, and we request any official whose duty it is to issue patents, to issue any and all patents granted for said invention to the above-named assignee, its successors and assigns</p> |                                                   |
| U.S. Application No.: 11799,524 filed May 2, 2007                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                   |
| Date: <u>4-28-07</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <u>Chantal Bergeron</u><br>Name: Chantal Bergeron |

RG15121 DOW



TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL DEL DOCUMENTO DE CESIÓN A COLGATE-  
PALMOLIVE COMPANY firmado por los cedentes y el cesionario.

---

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público  
ha sido firmado por EMILY LANG
3. actuando en capacidad de NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
4. lleva el sello/timbre de EMILY LANG, NOTARIO

Certificado

5. en Trenton, New Jersey
6. el 14 de enero de 2010
7. por R. David Rousseau, Tesorero de New Jersey
8. No. A384357
9. Sello/timbre

10. Firma

(Firma)

Hay un sello que dice:  
EL GRAN SELLO DEL ESTADO DE NEW JERSEY

Certificado Número: 116172165  
Verifique este sello en línea en  
[https://www1.state.nj.us/TYTR\\_StandingCert/JSP/Verify\\_Cert.jsp](https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp)

---

8919-01-CO-01-TM

Yo, Christine Briscoe, de COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, por la presente declaro que la copia anexa es una fotocopia verdadera de la cesión de la solicitud de patente de Estados Unidos Serial No. 11/799,524 presentada el 02 de mayo de 2007 y todas la solicitudes de patentes correspondientes de Estados Unidos no provisionales y extranjeras, todas las solicitudes de divisionales, continuaciones, reemisiones y reexaminaciones de dicha solicitud de Estados Unidos, y todos Títulos de Patente o derechos comparables otorgados de ahora en adelante en los Estados Unidos y en todos los países extranjeros, junto con el derecho de prioridad bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Intelectual, la Convención Interamericana con Relación a Patentes, Diseños y Modelos Industriales, y cualquier otro acuerdo internacional para el cual los Estados Unidos haga parte.

(firma)  
Christine Briscoe  
Administrador de Patentes  
Colgate-Palmolive Company

Suscrito y jurado ante mi este 12 de enero de 2010.

(firma)

Hay un sello que dice:  
EMILY LANG  
Notario Público  
Estado de New Jersey  
Mi Comisión vence el 30.Nov.2013

Hay un sello seco que dice:  
EMILY LANG  
Notario Público  
New Jersey

---

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA  
A TODO AQUEL QUE PUEDA LLEGAR LA PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS  
Oficina de Marcas y Patentes

9 de noviembre de 2009

LA PRESENTE CERTIFICA QUE EL ANEXO ES UNA COPIA VERDADERA  
DE LOS ARCHIVOS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO  
ARCHIVADO EL 31 DE JULIO DE 2007.

Por la autoridad del  
Subsecretario de Comercio para la Propiedad Intelectual  
y Director de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos

(Firma)  
T. WALLACE  
Funcionario que certifica

Hay un sello que dice:  
Oficina de Marcas y Patentes de Estados Unidos  
Departamento de Comercio

---

| CESIÓN DE PATENTE                                                                                                     |                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Versión electrónica v1.1                                                                                              |                                   |
| Versión de la hoja v1.1                                                                                               |                                   |
| TIPO DE PRESENTACIÓN:                                                                                                 | CESIÓN NUEVA                      |
| NATURALEZA DEL ACUERDO:                                                                                               | CESIÓN                            |
| DATOS DE LA PARTE CEDENTE                                                                                             |                                   |
| Nombre                                                                                                                | Fecha de ejecución                |
| Chantal Bergeron                                                                                                      | 07/09/2007                        |
| Stefan Gafner                                                                                                         | 07/09/2007                        |
| DATOS DE LA PARTE QUE RECIBE                                                                                          |                                   |
| Nombre:                                                                                                               | Tom's of Maine, Inc.              |
| Dirección:                                                                                                            | 302 Lafayette Center              |
| Ciudad:                                                                                                               | Kennebunkport                     |
| Estado/País:                                                                                                          | MAINE                             |
| Código Postal:                                                                                                        | 04043                             |
| NÚMERO DE PROPIEDADES Total: 1                                                                                        |                                   |
| Tipo de Propiedad                                                                                                     | Número                            |
| Número de solicitud:                                                                                                  | 11799524                          |
| DATOS DE CORRESPONDENCIA                                                                                              |                                   |
| Número de Fax:                                                                                                        | (603) 433-6372                    |
| La correspondencia será enviada por Correo de Estados Unidos cuando los intentos de hacerlo por fax no sean exitosos. |                                   |
| Teléfono:                                                                                                             | 603 433 6300                      |
| Correo electrónico:                                                                                                   | dkellom@pierceatwood.com          |
| Nombre del destinatario:                                                                                              | Kevin M. Farrell                  |
| Dirección Línea 1:                                                                                                    | One New Hampshire Ave., Suite 350 |
| Dirección Línea 4:                                                                                                    | Portsmouth, NEW HAMPSHIRE 03801   |
| NÚMERO DE EXPEDIENTE DE ABOGADO:                                                                                      | 8010-2003                         |
| NOMBRE DEL REMITENTE:                                                                                                 | Debra J. Kellom                   |
| Total anexos: 2                                                                                                       |                                   |
| Fuente=8010-2003US01.pdf assignment documents (P0159230)#page1.tif                                                    |                                   |
| Fuente=8010-2003US01.pdf assignment documents (P0159230)#page2.tif                                                    |                                   |

500324692

PATENTE

ROLLO: 019623 CUADRO: 0568

| CESIÓN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | EXPEDIENTE DE ABOGADO No. 8010-2003US01 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <p>Por una consideración buena y valiosa, recibo de la cual reconocemos, nosotros:</p> <p><b>Nombre: Chantal Bergeron</b> de Ciudad, Estado: Kennebunkport, Maine</p> <p>Respectivamente, por la presente vendemos, cedemos y transferimos a Tom's of Maine, Inc. (una compañía de Maine), con dirección 302 Lafayette Center, Kennebunkport, ME 04043, sus sucesores y personas que para tal efecto designe, el interés, título y derecho total alrededor del mundo de nuestra invención titulada <b>EXTRACTO DE REGALIZ DE CO2 SÚPER CRÍTICO Y PRODUCTOS HECHOS A PARTIR DE ESTE</b>, de la cual se ejecutó una solicitud para una Patente de los Estados Unidos en las fechas indicadas abajo, y cualquiera y todas las solicitudes de patente y patentes de cada país para dicha invención, incluyendo divisionales, solicitudes de continuación, reexaminaciones, reexpediciones y prórrogas del mismo, y todos los derechos de prioridad que surjan de la presentación de dichas solicitudes. Autorizamos al cesionario arriba enunciado para solicitar patentes de países extranjeros para dicha invención y reivindicar todos los derechos de prioridad sin autorización adicional por parte de nosotros. Acordamos ejecutar todas los documentos que se requieran con relación a dichas solicitudes en Estados Unidos y el extranjero, y en general, hacer todo lo posible para ayudar a dicho cesionario, sus sucesores, representantes y personas que para tal efecto designe, por su solicitud y sin costo para el cedente, en la obtención y mantenimiento de las patentes para dicha invención en todos los países y solicitamos a cualquier funcionario, cuyo deber es expedir las patentes, a expedir cualquier y todas las patentes otorgadas para dicha invención al cesionario arriba mencionado, sus sucesores y personas que para tal efecto designe.</p> <p>Solicitud de Estados Unidos No. 11799,524 radicada el 2 de mayo de 2007.</p> <p>Fecha: _____ (ilegible) _____ (firma)<br/>Nombre: Chantal Bergeron</p> |                                         |

**PATENTE**

**ROLLO: 019623 CUADRO: 0569**

| CESIÓN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | EXPEDIENTE DE ABOGADO No. 8010-2003US01 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <p>Por una consideración buena y valiosa, recibo de la cual reconocemos, nosotros:</p> <p><b>Nombre: Stefan Gafner</b> de Ciudad, Estado: Kennebunkport, Maine</p> <p>Respectivamente, por la presente vendemos, cedemos y transferimos a Tom's of Maine, Inc. (una compañía de Maine), con dirección 302 Lafayette Center, Kennebunkport, ME 04043, sus sucesores y personas que para tal efecto designe, el interés, título y derecho total alrededor del mundo de nuestra invención titulada EXTRACTO DE REGALIZ DE CO2 SÚPER CRÍTICO Y PRODUCTOS HECHOS A PARTIR DE ESTE, de la cual se ejecutó una solicitud para una Patente de los Estados Unidos en las fechas indicadas abajo, y cualquiera y todas las solicitudes de patente y patentes de cada país para dicha invención, incluyendo divisionales, solicitudes de continuación, reexaminaciones, reexpediciones y prórrogas del mismo, y todos los derechos de prioridad que surjan de la presentación de dichas solicitudes. Autorizamos al cesionario arriba enunciado para solicitar patentes de países extranjeros para dicha invención y reivindicar todos los derechos de prioridad sin autorización adicional por parte de nosotros. Acordamos ejecutar todas los documentos que se requieran con relación a dichas solicitudes en Estados Unidos y el extranjero, y en general, hacer todo lo posible para ayudar a dicho cesionario, sus sucesores, representantes y personas que para tal efecto designe, por su solicitud y sin costo para el cedente, en la obtención y mantenimiento de las patentes para dicha invención en todos los países y solicitamos a cualquier funcionario, cuyo deber es expedir las patentes, a expedir cualquier y todas las patentes otorgadas para dicha invención al cesionario arriba mencionado, sus sucesores y personas que para tal efecto designe.</p> <p>Solicitud de Estados Unidos No. 11799,524 radicada el 2 de mayo de 2007.</p> <p>Fecha: <u>07.09.07</u> <u>(firma)</u><br/>Nombre: Stefan Gafner</p> |                                         |

ARCHIVADO: 07/31/2007

PATENTE

ROLLO: 019623 CUADRO: 05670