



CSA674054



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIAS Y COMERCIO
INVENTARIO

Handwritten signature
PCT

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones
Organización y
Digitalización CSA Ltda

Handwritten: D.V.N
NOV.

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

09-137860

21. **EXPEDIENTE N°** _____

54. **TITULO** _____
AISLADOS ANTIMICROBIANOS Y ANTIINFLAMATORIOS DE EXTRACTO DE
REGALIZ

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** _____

TOM'S OF MAINE, INC.

DOMICILIO _____

KENNEBUNKPORT, ME, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. **APODERADO** _____

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. **SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C.** _____

PETITORIO

AS: 112.018



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



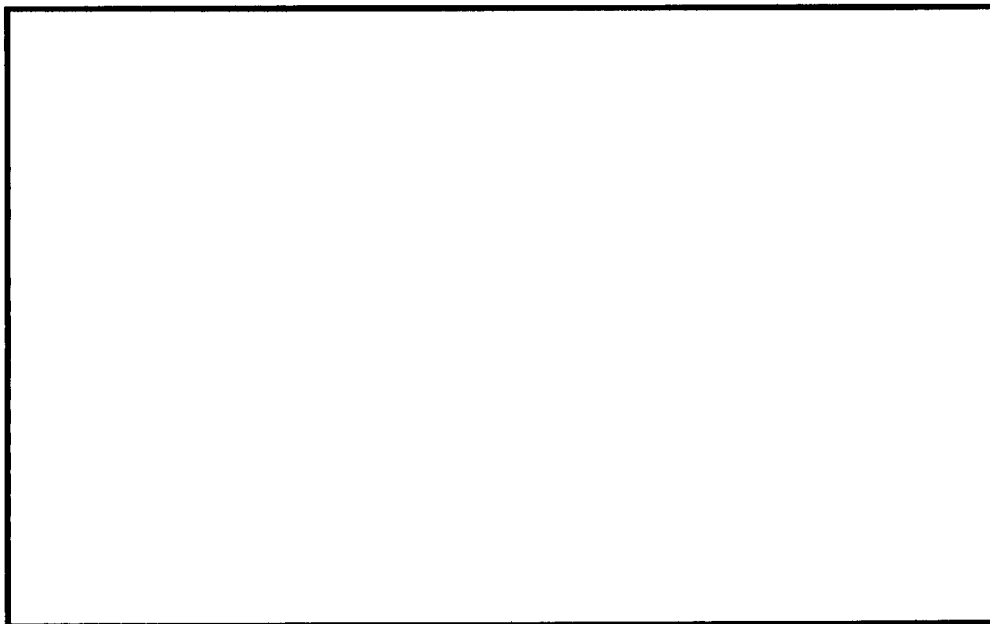
No. 09-137860- -00000-0000

Fecha: 2009-12-02 16:54:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE	Nombre: TOM'S OF MAINE, INC. Dirección: 302 Lafayette Center, Kennebunkport, ME 04043, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América Lugar de Constitución: Estados Unidos de América Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Calle 70A #4 - 41 Bogotá, Colombia. Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 80.410.337 TP 57492
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Chantal BERGERON, Stefan GAFNER. Dirección: 93R Wildes District Road Kennebunkport, ME 04046, US; 93r Wildes District Road Kennebunkport ME 04046, US (Respectivamente). Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.		
5 PCT (86)			
Solicitud Internacional No.		PCT/US2008/005578	
Publicación Internacional No		WO 2008/137009 A1	
Fecha		01.05.2008	
Fecha		13.11.2008	
6 Título (54): AISLADOS ANTIMICROBIANOS Y ANTI-INFLAMATORIOS DE EXTRACTO DE REGALIZ			
7 Clasificación Internacional (51):			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	02.05.2007	11/799,524
9 Comprobante de pago No.		Fecha	
09-77.979; 09-71.214; 09-81.292		02-12-2009	
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

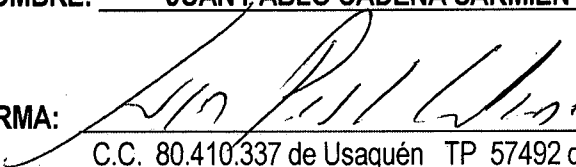
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de **presentación** de la solicitud. \$ 540.000
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de Reivindicaciones adicionales \$450.000 (18*\$25.000)

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:


C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

112 018-3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 77,979
FECHA : OCTUBRE 15 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137860- -00000-0000

Fecha: 2009-12-02 16:54:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEI/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	104946295	15/10/2009	44,807,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 71,214

FECHA : SEPTIEMBRE 23 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137860- -00000-0000

Fecha: 2009-12-02 16:54:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3255534	22/09/2009	44,940,880.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I *** TASA ANUAL C.RECARGO A#DS 4 a 8 P	350,000.00

TOTAL : \$ 350,000.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

112018

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 81,292
FECHA : OCTUBRE 28 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137860-00000-0000

Fecha: 2009-12-02 16:54:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LYDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	104946413	28/10/2009	39,482,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 November 2008 (13.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/137009 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 8/97 (2006.01) A61K 31/185 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(74) Agent: FARRELL, Kevin, M.; Pierce Atwood LLP, One
New Hampshire Ave., Suite 350, Portsmouth, NH 03801
(US).

(21) International Application Number:
PCT/US2008/005578

(22) International Filing Date: 1 May 2008 (01.05.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11/799,524 2 May 2007 (02.05.2007) US

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

(71) Applicant (for all designated States except US): TOM'S
OF MAINE, INC. [US/US]; 302 Lafayette Center, Ken-
nebunkport, ME 04043 (US).

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

(72) Inventors: BERGERON, Chantal; 93R Wildes District
Road, Kennebunkport, ME 04046 (US). GAFNER, Ste-
fan; 93r Wildes District Road, Kennebunkport ME 04046
(US).

Published:
— with international search report

(54) Title: LIQUORICE EXTRACT ANTIMICROBIAL AND ANTI-INFLAMMATORY ISOLATES

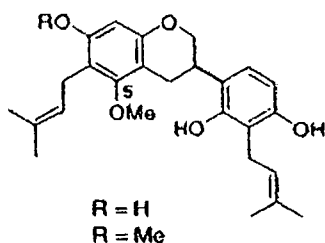


Fig. 2

(57) Abstract: The present invention provides, in one aspect, to products made from a novel and non-obvious supercritical CO₂ extract of the roots of *Glycyrrhiza sp.*, effective as an anti-inflammatory, anti-bacterial, anti-fungal and anti-adherent agent, including, but not limited to, products for oral care and body care. The present invention also provides, in another aspect, components isolated from the supercritical CO₂ extract of the roots of *Glycyrrhiza sp.*, effective as an anti-inflammatory, anti-bacterial, anti-fungal and anti-adherent agent, including, but not limited to, products for oral care and body care.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
13 de Noviembre de 2008 (13.11.2008)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2008/137009 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 8/97 (2006.01) A61K 31/185 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(74) Agente: FARRELL, Kevin, M.; Pierce Atwood LLP
One New Hampshire Ave., Suite 350 Portsmouth, NH-
03801 (EU).

(21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/US2008/005578

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Presentación Internacional:
01 de Mayo de 2008 (01.05.2008)

(25) Lenguaje de entrega: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
11/799,524 02 de Mayo de 2007 (02.05.2007) EU

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante (para todos los Estados designados menos los Estados Unidos): TOM'S OF MAINE, INC. [EU/EU]; 302 Lafayette Center, Kennebunkport, ME 04043 (EU).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (solo para los Estados Unidos): BERGERON, Chantal [EU/EU]; 93R Wildes District Road Kennebunkport, ME 04046 (EU). GAFNER, Stefan [EU/EU]; 93r Wildes District Road Kennebunkport ME 04046 (EU).

Publicado:

— sin el informe internacional de búsqueda.

(54) Título: AISLADOS ANTIMICROBIANOS Y ANTI-INFLAMATORIOS DE EXTRACTO DE REGALIZ

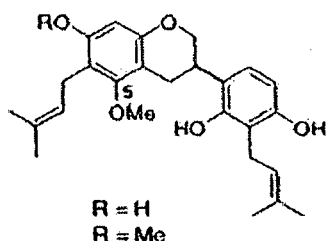


Fig. 2

(57) Resumen: La presente invención proporciona en un aspecto productos hechos de un extracto CO₂ súper crítico no obvio y novedoso de las raíces de Glicirrizia 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 CO₂ súper crítico de las raíces de Glicirrizia 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.

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

ANTECEDENTES

5

10

15

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.

20

25

30

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.

5 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
10 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).

15

 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
20 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
25 flavonoides prenilatados disponibles de la raíz de planta.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

 La presente invención proporciona, en un
30 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 CO₂. 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 CO₂ súper críticos de la presente invención también comprenden cantidades significantes de ácidos grasos (ácidos plamítico y linoleico, en particular, por ejemplo).

En estudios adicionales se descubrió que ciertos componentes del extracto de regaliz CO₂ 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

72

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 CO₂ 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

5 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,

10 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 CO₂ súper crítico y E) extracción CO₂ 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 CO₂ súper crítico.

25

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

30

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* 5 *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*, 10 *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 15 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 20 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 CO₂ súper crítico depende de la presión y viceversa. Por ejemplo, entre más 25 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.

30 Aún cuando el CO₂ 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 CO₂ súper crítico son como sigue. Primero, el CO₂ 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.

17

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 CO₂ 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

5 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

10 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

15 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

20 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.

30 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.

21

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,

22

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 disoluble por el ácido.

25

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

30

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 farmacéuticos. 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 CO₂ 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%

25

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.

5

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
 5 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
 10 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
 15 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
 20 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
 25 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
 30 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.

5 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
10 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
15 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
20 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
25 momento del uso o por la saliva del usuario.

Tabletas Que Pueden Ser Disueltas

Otro aspecto de la presente invención es el de
30 las tabletas limpiadoras de dentaduras que pueden ser disueltas comprendiendo el extracto CO₂ 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 CO₂ 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 CO₂ 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 CO₂ súper crítico de la presente invención.

10 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
15 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
20 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.

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

Pastillas, Tabletas y Goma de Mascar

Las composiciones de goma de mascar que comprenden el extracto CO₂ 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 CO₂ 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 arábica 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.

10

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.

20

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

25

30

moldes y dejarse asentar. Por ejemplo vea www.rpsgb.org.uk/pdfs/mussheet04.pdf.

Productos Para el Cuidado del Cuerpo

5

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.

20

25

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.

30

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.

10

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.

15

Los productos para el cuidado del cuerpo de la presente invención, en una incorporación, comprenden un extracto de la raíz de la planta Glicirrizia 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 CO₂ súper crítico.

20

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

25

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

30

35

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

5 tocoferol y sus derivados, butil hidroxianisol (BHA), butil hidroxitolueno (BHT), ácido eritórbito, 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

10 ciertas sales de metal de un ácido carboxílico hidroxinsaturado, 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

15 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

20 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.

25 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

30 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
5 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.

10

EXPERIMENTAL

Proceso de Extracción: El extracto de regaliz usado en los ejemplos siguiente y en la fabricación de
15 dentífricos de la presente invención se hizo con un proceso de extracción de CO₂ súper crítico novedoso y no obvio. El proceso de extracción de la presente invención, en una incorporación fue como sigue. La raíz de glicirrizia uralensis fue cortada, molida y hecha polvo para crear una materia
20 prima. La materia prima fue puesta en la cámara de extracción (el extractor). La cámara de extracción fue alimentada con líquido CO₂. El líquido CO₂ 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
25 por ciento de adición de 96 por ciento de etanol. El extracto de CO₂ fue entonces dosificado a través de un evaporador y se hizo fluir adentro de un tanque de separación.

Bajo las condiciones súper críticas establecidas
30 en el extracto, el CO₂ tiene propiedades de solvente para los ingredientes lipofílicos mientras que el CO₂ en la fase de gas

37

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 CO₂ fue entonces licuado mediante el pasarlo a través de un condensador y se recicló al tanque de trabajo.

Comparación del Extracto de Regaliz CO₂ Súper Crítico de la Presente Invención con los Extractos hechos con los Métodos del Arte Previo

10

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 CO₂ 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 x 10⁶ 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 inhibidor 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
5 grados centígrados con 5 por ciento de CO₂, 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
10 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.
15 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
20 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
25 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
30 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 ₂ - a extracto (µg/ml)	Regaliz CO ₂ - EtOH extracto (µg/ml)	Clorhexidina
<i>Prevotella intermedia</i>	12.5	12.5	3.125
<i>Porfiromonas gingivalis</i>	12.5	6.25	6.25
<i>Streptococcus mutans</i>	<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 CO₂ 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 inhibidoras mínimas (MIC). Ambos componentes mostraron también una excelente actividad como agentes antiinflamatorios. La concentración inhibidora 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 μ L 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 μ L 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 1×10^6 cfu (unidades formadoras de colonia) por mL, fueron agregados a los pozos de prueba en cantidades de 100 μ L. 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 inhibitora 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 CO₂.

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 (µg/ml)	Licoricidin (µg/ml)	Licorisoflavan A (µg/ml)	Clorhexidina (µg/ml)
<i>Streptococcus mutans</i>	12.50	3.125	3.125	1.56
<i>Prevotella gingivalis</i>	6.25	0.39	0.78	6.25
<i>Prevotella 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 (OD₆₅₅) DE 0.07. Las muestras (100 µL) fueron agregadas a los pozos a una placa de cultivo de tisú de 96 pozos conteniendo 100 µL de diluciones en serie (0 a 500 µg/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 µL) por 15 minutos. Los pozos fueron lavados cuatro veces con agua destilada para remover el tinte violeta cristal no unido y se
5 secaron por 2 horas a 37 grados centígrados. Después de agregar 100 µL 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 (A₅₅₀) fue registrada. Los ensayos fueron corridos por triplicado y los
10 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
15 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
20 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 µg/mL) por 2 horas (anaerobiosis 37 grados centígrados) antes de agregar 25 µL de XTT/menadiona. Después de 1 hora a 37 grados
25 centígrados, la absorbencia a 490 nm (A₄₉₀) 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).
30 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.

5 **Tabla 2:** Efecto de la formación de biopelícula de extracto de CO₂ 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 ₂ Regaliz	4.2	--	4.2	8

10 **Preparaciones** **LPS:** *Aggregatibacter*
actinomycetemcomitans ATCC 29522 (syng: *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
15 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
20 de CO₂ 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 10⁵ 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
25 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 1×10^6 de células/ml y se pusieron en una placa de 6 pozos (2×10^6 células/pozo en 2 ml) a 37 grados centígrados en una atmósfera de 5 por ciento de CO_2 .

10

Los macrófagos fueron tratados con el extracto de regaliz a concentraciones de hasta 250 $\mu\text{g/mL}$ y se incubaron a 37 grados centígrados en 5 por ciento de CO_2 por 2 horas antes de la estimulación con LPS a una concentración final de 1 $\mu\text{g/mL}$. Después de una incubación de 24 horas (37 grados centígrados en 5 por ciento de CO_2), 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.

20

Determinación de niveles de citocina: Los estuches 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-1 β , 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.

30

45

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).

5

Efecto antiinflamatorio. Los extractos de la presente invención causaron una inhibición significativa in Vitro de la producción de interleucina 1 β , 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 μ g/mL y a 5 μ g/mL para el interleucina 6. Estos resultados fueron confirmados en dos experimentos independientes.

15

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 μ g/ml. Estos resultados fueron confirmados en dos experimentos independientes.

20

Análisis HPLC del Extracto CO₂ Súper Crítico

25

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:

30

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

5 columna de protección: (Cat. # HP 990967-902 y HP 820950-925).

Fase Móvil:	MeCN (0.05% TFA)-H ₂ 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

15 Temperatura Col.: 30° C

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

100)

Tiempo de Corrida: 25 min.

20 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

25 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

30 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 CO₂ 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 CO₂ 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 CO₂ súper crítico de la presente invención como sigue. Una cantidad de alrededor de 433 mg de licorice CO₂/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

48

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. Una composición para el cuidado del cuerpo
5 o para el cuidado oral que comprende un extracto de la raíz de
la planta de glicirrizia sp que comprende un extracto libre de
ácido glicirrizico esencialmente en donde los componentes
principales del extracto son flavonoides prenilatados y en
donde la raíz extraída por un proceso de extracción CO₂ es
10 súper crítico.

2. La composición para el cuidado del cuerpo o
para el cuidado oral tal y como se reivindica en la cláusula
1, caracterizada porque dicho extracto es de Glicirrizia
15 uralensis y en donde el componentes principales del extracto
son licoricidina y licorisoflavan A.

3. La composición para el cuidado del cuerpo o
para el cuidado oral tal y como se reivindica en la cláusula
20 1, caracterizada porque el extracto es de Glicirrizia glabra y
en donde el componente principal del extracto es glabidrina.

4. La composición para el cuidado oral tal y
como se reivindica en la cláusula 1, caracterizada porque la
25 composición para el cuidado oral es seleccionada del grupo que
consiste de un dentífrico, pasta de dientes, limpiador de
dentaduras, hilo dental, palillos de dientes, enjuague bucal,
lavados bucales, pastillas, goma de mascar, tabletas que
pueden disolverse, tabletas que pueden ser masticadas y
30 cápsulas.

50

5. El dentífrico tal y como se reivindica en la cláusula 4, caracterizado porque dicho extracto está a una concentración de alrededor de 0.002 por ciento por peso a alrededor de 2.0 por ciento por peso.

5

6. El limpiador para dentadura tal y como se reivindica en la cláusula 4, caracterizado porque dicho extracto está a una concentración de 0.002 por ciento por peso a alrededor de 2.0 por ciento por peso.

10

7. El enjuague bucal o el lavado de la boca tal y como se reivindica en la cláusula 4, caracterizado porque dicho extracto está a una concentración de 0.002 por ciento por peso a alrededor de 1.0 por ciento por peso.

15

8. La pastilla, goma de mascar o tableta tal y como se reivindica en la cláusula 4, caracterizada porque dicho extracto está a una concentración de 0.005 por ciento por peso a alrededor de 10.0 por ciento por peso.

20

9. Las tabletas que pueden disolverse tal y como se reivindica en la cláusula 4, caracterizada porque dicho extracto está a una concentración de 0.01 por ciento por peso a alrededor de 5.0 por ciento por peso.

25

10. El hilo dental tal y como se reivindica en la cláusula 4, caracterizado porque dicho extracto está a una concentración de 0.1 por ciento por peso a alrededor de 5.0 por ciento por peso de una mezcla de cera usada para recubrir o impregnar dicho hilo dental.

30

57

11. La composición para el cuidado del cuerpo o para el cuidado oral tal y como se reivindica en la cláusula 1, caracterizada porque dicho proceso de extracción de CO₂ súper crítico también comprende un modificador de etanol.

5

12. La composición para el cuidado del cuerpo o para el cuidado oral tal y como se reivindica en la cláusula 11, caracterizada porque el modificador de etanol está a una concentración de alrededor de 2.0 por ciento por peso a

10 alrededor de 10 por ciento por peso.

13. La composición para el cuidado del cuerpo o para el cuidado oral tal y como se reivindica en la cláusula 1, caracterizada porque dichos flavonoides prenilatados

15 comprenden alrededor de 1.0 por ciento por peso a 20 por ciento por peso de dicho extracto.

14. La composición para el cuidado del cuerpo o para el cuidado oral tal y como se reivindica en la cláusula

20 1, caracterizada porque dichos flavonoides prenilatados comprenden alrededor de 2.0 por ciento por peso a 10 por ciento por peso de dicho extracto.

15. La composición para el cuidado del cuerpo

25 o para el cuidado oral tal y como se reivindica en la cláusula 2, caracterizada porque dicha licoricidina y el licorisoflavan A comprenden alrededor de 1.0 por ciento por peso a 20 por ciento por peso de dicho extracto.

30 16. La composición para el cuidado del cuerpo o para el cuidado oral tal y como se reivindica en la cláusula

2, caracterizada porque dicha licoricidina y el licorisoflavan A comprenden alrededor de 2.0 por ciento por peso a 10 por ciento por peso de dicho extracto.

5 17. La composición para el cuidado del cuerpo o para el cuidado oral tal y como se reivindica en la cláusula 3, caracterizada porque dicho extracto comprende glabidrina, metilglabidrina, y glabrol y dicha glabidrina, metilglabidrina y glabrol comprenden alrededor de 1.0 por ciento por peso a 20
10 por ciento por peso de dicho extracto.

 18. La composición para el cuidado del cuerpo o para el cuidado oral tal y como se reivindica en la cláusula 3, caracterizada porque dicho extracto comprende glabidrina,
15 metilglabidrina, y glabrol y dicha glabidrina, metilglabidrina y glabrol comprenden alrededor de 2.0 por ciento por peso a 10 por ciento por peso de dicho extracto.

 19. La composición para el cuidado del cuerpo o para el cuidado oral tal y como se reivindica en la cláusula
20 11, caracterizada porque dicho extracto comprende glabidrina, metilglabidrina, y glabrol y dicha glabidrina, metilglabidrina y glabrol comprenden alrededor de 1.0 por ciento por peso a 20 por ciento por peso de dicho extracto.

25

 20. La composición para el cuidado del cuerpo o para el cuidado oral tal y como se reivindica en la cláusula 11, caracterizada porque dicho extracto comprende glabidrina, metilglabidrina, y glabrol y dicha glabidrina, metilglabidrina
30 y glabrol comprenden alrededor de 2.0 por ciento por peso a 10 por ciento por peso de dicho extracto.

53

21. Una composición para el cuidado del cuerpo o el cuidado oral que comprende uno o más de licoricidina y licorisoflavan A aislado de un extracto de la raíz de la planta Glicirrizia sp.

22. La composición para el cuidado del cuerpo o para el cuidado oral tal y como se reivindica en la cláusula 21, caracterizada porque la licoricidina y el licorisoflavan A están aislados de un extracto de la raíz de la planta Glicirrizia sp y en donde la raíz fue extraída por un proceso de extracción de CO₂ súper crítico.

23. La composición para el cuidado del cuerpo o para el cuidado oral tal y como se reivindica en la cláusula 22, caracterizada porque dicho extracto de la raíz de planta de Glicirrizia sp. y comprende un extracto libre de ácido glicirrizico esencialmente en donde los componentes principales del extracto son flavonoides prenilatados.

24. La composición para el cuidado del cuerpo o para el cuidado oral tal y como se reivindica en la cláusula 21, caracterizada porque la licoricidina y el licorisoflavan A tienen una pureza de por lo menos de 90 por ciento.

25. La composición para el cuidado oral tal y como se reivindica en la cláusula 21, caracterizada porque dicha composición para el cuidado oral es seleccionada del grupo de dentífricos, pasta de dientes, limpiador de dentaduras, hilo dental, palillos de dientes, enjuague bucal,

lavado bucal, pastillas, goma de mascar, tabletas que pueden disolverse, tabletas que pueden masticarse o cápsulas.

26. El dentífrico tal y como se reivindica en la cláusula 25, caracterizado porque uno o más de la licoricidina y el licorisoflavan A están a una concentración de alrededor de 0.01 por ciento por peso a 2.0 por ciento por peso.

10 27. El limpiador de dentaduras tal y como se reivindica en la cláusula 25, caracterizado porque uno o más de dicha licoricidina y de dicho licorisoflavan A están a una concentración de alrededor de 0.01 por ciento por peso a 2.0 por ciento por peso.

15

28. El enjuague bucal o el lavado de la boca tal y como se reivindica en la cláusula 25, caracterizado porque la licoricidina y el licorisoflavan A están a una concentración de alrededor de 0.01 por ciento por peso a 2.0 por ciento por peso.

20

29. La pastilla, goma de mascar o tableta tal y como se reivindica en la cláusula 25, caracterizada porque dicha licoricidina y el licorisoflavan A están a una concentración de alrededor de 0.005 - 10.0 por ciento.

25

30. Las tabletas que pueden ser disueltas tal y como se reivindica en la cláusula 25, caracterizada porque la licoricidina y el licorisoflavan A están a una concentración de alrededor de 0.01 por ciento por peso a 5.0 por ciento por peso.

30

31. El hilo dental tal y como se reivindica en la cláusula 25, caracterizado porque dicha licoricidina y el licorisoflavan A están a una concentración de alrededor de 0.1 por ciento por peso a alrededor de 5.0 por ciento por peso de una mezcla de cera usada para recubrir o impregnar dicho hilo dental.

32. La composición para el cuidado del cuerpo tal y como se reivindica en la cláusula 21, caracterizada porque dicha composición para el cuidado oral es seleccionada del grupo que consiste de lociones para el cuerpo, cremas para la piel, jabones, champúes y acondicionadores, filtros solares, agentes tópicos antiinflamatorios, composiciones depilatorias, crema para rasurar, lociones para después de rasurar o desodorantes.

33. La composición para el cuidado del cuerpo tal y como se reivindica en la cláusula 32, caracterizada porque uno o más de dicha licoricidina y del licorisoflavan A están a una concentración de alrededor de 0.05 por ciento por peso a 2.0 por ciento por peso.

R E S U M E N

La presente invención proporciona en un aspecto productos hechos de un extracto CO₂ súper crítico no obvio y
5 novedoso de las raíces de Glicirrizza 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
10 componentes aislados del extracto CO₂ súper crítico de las raíces de Glicirrizza 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

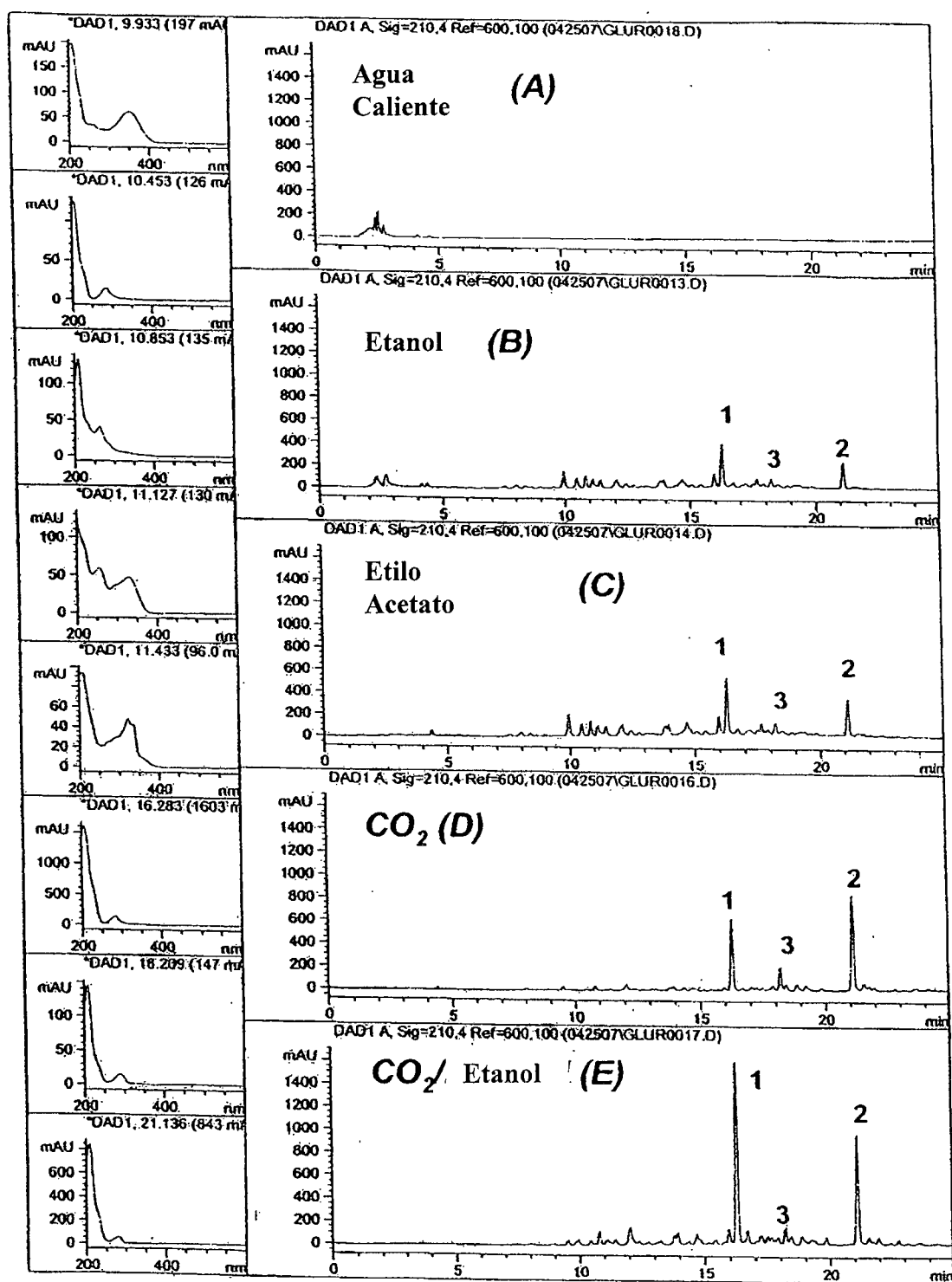


FIG. 1

2/2

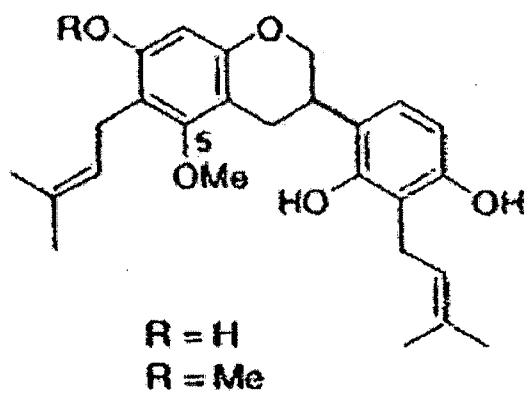


FIG. 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137860- -00000-0000

Fecha: 2009-12-02 16:54:21

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 58



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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



Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO

REFERENCIA	Radicación No.	9 137860
	Solicitud internacional	PCT/US2008/005578
	Fecha inicio fase nacional	02/12/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14388

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

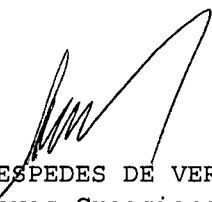
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...



Radicación No.: 9 137860


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento, fue notificado por fijación en lista de
fecha 11 DIC. 2009
adpall