

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02111663 00000001 Folios: 24

Fecha (AMD): 2002-12-11 16:31:02

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLEMEN

Remedios: 2020 AUTOTOM DE NUEVAS CREACIONES castro.com.co

AS: 89.342

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REF: Expediente No. 02 111.663 - Solicitud de Patente FASE NACIONAL
a favor de COLGATE – PALMOLIVE COMPANY

Titulada: COMPOSICIÓN ORAL SINERGÍSTICA ANTIPLACA-
ANTINGINGIVITIS

RAMIRO CASTRO DUQUE, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 1003, obrando como apoderado de la Sociedad COLGATE – PALMOLIVE COMPANY, según lo acredita el documento de Poder presentado en esa División bajo el No. 131, me permito anexar al presente escrito los siguientes documentos:

1. Traducción del inglés al castellano de la solicitud internacional (resumen, descripción, reivindicaciones).

De la señora jefe atentamente,



RAMIRO CASTRO DUQUE

C.C. No. 170.322 de Bogotá

Código 340

Cra 7a. No. 16-56 Piso 9

Bogotá, Diciembre 11, 2002

CPB/hsr

COMPOSICIÓN ORAL SINERGÍSTICA ANTIPLACA/ANTINGINGIVITIS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la Invención

Esta invención se relaciona con una combinación antiplaca de un agente antibacterial de éter hidroxidifenil halogenado no catiónico y un extracto de *Magnolia Officinalis* y más particularmente con una composición oral que contiene dicha combinación la cual exhibe incrementado efecto antigingivitis debido al efecto antibacterial sinérgico contra las bacterias de la placa.

2. El Arte Previo

Es difícil predecir la eficacia antiplaca de compuestos antibacteriales cuando se incorpora en un vehículo de suministro y particularmente en composiciones orales. Por ejemplo, la placa dental es un depósito blando el cual se forma sobre los dientes en oposición al cálculo el cual es un depósito duro calcificado sobre los dientes. A diferencia del cálculo, la placa puede formarse sobre cualquier parte de la superficie dental, particularmente en el margen gingival y está implicado en la ocurrencia de gingivitis. Los compuestos antibacteriales catiónicos tales como clorhexidina, cloruro de benzotónio y cloruro de cetil piridinio se han usado en el arte como agentes antibacteriales antiplaca en composiciones orales. Sin embargo, dichos agentes no son generalmente efectivos cuando también está presente en la composición oral un

tensioactivo aniónico requerido para el desempeño efectivo de las composiciones orales tales como pastas dentales y enjuagues bucales.

Solomon
Los materiales antibacteriales no catiónicos son compatibles con tensioactivos aniónicos en composiciones orales y éteres de hidroxidifenil halogenado no catiónicos tales como Triclosan se han empleado efectivamente en composiciones orales comerciales como agentes antiplaca cuando se mezclan con ingredientes neutros tales como humectantes, abrasivos y espesantes usados convencionalmente en la formulación de composiciones orales. A pesar de la eficacia de los éteres de hidroxidifenil halogenados tales como el Triclosan, existe un interés continuo en el campo del cuidado oral por agentes que mejoran la eficacia de dichos éteres de hidroxidifenil halogenados no catiónicos.

Recientemente, se ha desarrollado el interés en las propiedades medicinales de las preparaciones herbáceas para uso en las composiciones orales. Las preparaciones herbáceas son consideradas "más naturales" y se visualizan consecuentemente como más aceptables ingredientes antibacteriales por el consumidor.

Los Extractos de Corteza de Magnolia (cortezas de *Magnolia officinalis*) son conocidos por tener eficacia antibacterial. Por ejemplo, se ha reportado en "Prevención de la Caries Dental de las Medicinas Chinas Tradicionales", T. Namba y otros, J. Medicinal Plant Res., Volumen 44, páginas 100 a 106 (1982) que algunos principios activos de estos extractos, identificados como magnolol y honokiol, fueron bactericidas contra *S. mutans* en la prueba in vitro de Concentración Inhibitoria Mínima (MIC) pero no se encontró inhibitoria a la adherencia de placas a

los dientes en las pruebas in vitro diseñadas para determinar la eficacia terapéutica de la antigingivitis antiplaca.

El arte dental busca continuamente el mejoramiento sinérgico de antiplaca / antigingivitis de las composiciones antibacteriales no herbáceas, tales como bifeníléter halogenado usando composiciones herbáceas donde el ingrediente no herbáceo tiene alta actividad antibacterial únicamente, aunque el ingrediente herbáceo tiene poca o ninguna actividad antiplaca, donde los dos ingredientes tienen bastante mayor actividad antiplaca de lo que se puede esperar a partir de sus actividades individuales, desarrollando así sinérgismo. La ventaja de dicho sinérgismo es que la efectividad del agente no herbáceo antiplaca se incrementa en gran medida, sin un incremento concomitante en el nivel de dosificación o velocidad de administración en forma tal que menores cantidades del agente antiplaca no herbáceo puede administrarse logrando aún alcanzar el deseado efecto terapéutico. Dichas combinaciones sinérgicas son particularmente importantes en el tratamiento de tejidos delicados o sensibles, tales como la mucosa oral, donde la habilidad de reducir el nivel del agente antiplaca no herbáceo en la composición oral podría ser benéfico.

Se reconocerá así una necesidad de, y podría ser altamente ventajoso, tener un dentífrico antiplaca donde una combinación de un agente antiplaca no herbáceo y un ingrediente herbáceo exhibe una actividad antiplaca sinérgica dando como resultado mejorada efectividad contra la gingivitis.

RESUMEN DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención se ha encontrado en forma inesperada que una combinación de un éter hidroxidifenil halogenado no iónico tal como Triclosan y compuesto fenólico seleccionado a partir de magnolol y honokiol y sus mezclas extractado de la corteza de Magnolia Officinalis a los cuales se hace referencia aquí como "Extracto de Magnolia", son efectivos en forma sinérgica en inhibir el crecimiento de bacterias que causan placa mejorando así la actividad antiplaca en exceso sustancial del aditivo efecto antibacterial del éter hidroxidifenil halogenado no catiónico individual o el Extracto de Magnolia es exhibido por la combinación de estos agentes.

El hecho de que los compuestos de éter hidroxidifenil halogenado tales como el Triclosan se han aprobado como seguros y efectivos para uso en productos para cuidado oral y que el Extracto de Magnolia es un extracto herbáceo ampliamente usado, particularmente en la medicina china, sugiere que estos compuestos serán ambos comercialmente aceptables como ingredientes en productos para la higiene oral tal como formulaciones de dentífricos, enjuague bucal, goma de mascar y pastillas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

El Extracto de Magnolia de la presente invención es un extracto de corteza seco de Magnolia officinalis el cual pertenece a la familia de las Magnoliaceae. Tal como se usa aquí, "extraer" o "extracción" de un material sólido o líquido significan colocar en contacto el material, el cual si es sólido se seca preferiblemente y aplasta o muele, con un solvente apropiado para retirar la(s) sustancia(s) que se desea extraer del material. Una tal extracción puede llevarse a cabo mediante medios convencionales;

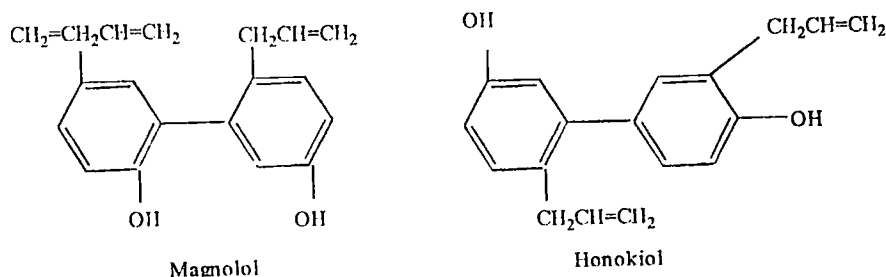
por ejemplo, usando un aparato de extracción, tal como un aparato Soxhlet, el cual retiene el material sólido en un soporte y permite que el solvente fluya a través del material; o mezclando el solvente y el material conjuntamente y luego separando las fases líquida y sólida o dos fases de líquido inmiscible, tal como por filtración o asentamiento y decantación.

Preferidos Extractos de Magnolia usados en la práctica de la presente invención se elaboran de corteza de planta de Magnolia y pueden prepararse extractando la corteza usando un solvente apropiado. Solventes preferidos incluyen metanol, etanol, cloruro de metileno, hexano, ciclohexano, pentano, éter de petróleo, cloroformo y dicloruro de etileno, una parte del tejido de la planta (base seca) es extractada con desde alrededor de 5 hasta alrededor de 50 partes, preferiblemente desde alrededor de 15 partes hasta alrededor de 30 partes de solvente usando un aparato de extracción donde el solvente es puesto en contacto con la corteza para obtener una pasta concentrada la cual es luego sometida a uno o más pasos adicionales de extracción con diferentes solventes para concentrar adicionalmente la pasta obtenida originalmente durante un periodo de tiempo extendido, preferiblemente desde alrededor de 6 horas hasta alrededor de 1 a 2 días, más preferiblemente durante alrededor de 1 día.

En un método de extracción, la corteza de Magnolia directamente aplastada en forma de un polvo es puesta en contacto secuencialmente con etanol, cloruro de metileno, y ciclohexano para formar en cada paso una pasta concentrada, la última forma de pasta que se disuelve en petróleo calentado ya sea a alrededor de 50° a 60°C y luego se seca bajo vacío, la extracción final que logra un extracto que contiene alrededor de 5 hasta

alrededor de 10% en peso de honokiol y alrededor de 15 hasta alrededor de 25 % en peso de magnolol.

El magnolol y el honokiol son compuestos de hidroxibifenil, cuyas estructuras son representadas como sigue:



En la práctica de la presente invención, la eficacia antiplaca de una composición oral que contiene un agente antiplaca no catiónico tal como Triclosan, se mejora sinérgicamente por la presencia en la composición oral de una cantidad de Extracto de Magnolia que obtendrá a la composición oral alrededor de 0,001 hasta alrededor de 50% en peso de magnolol y preferiblemente alrededor de 0,01 hasta alrededor de 0,3 en peso y alrededor de 0,02 hasta alrededor de 0,1% en peso de honokiol y preferiblemente alrededor de 0,024 hasta alrededor de 20% en peso.

Estas cantidades de magnolol y honokiol son obtenidas por la composición oral cuando el Extracto de Magnolia es de hasta alrededor de 1 hasta alrededor de 20% en peso de magnolol alrededor de 2 hasta alrededor de 50% en peso de honokiol.

Ejemplos típicos de éteres difenil halogenados no catiónicos que son particularmente deseables a partir de consideraciones de efectividad,

seguridad y formulación para uso en combinación sinérgica con el Extracto de Magnolia son 2', 4, 4' tricloro-2-hidroxidifenil éter (Triclosan) y 2,2'-dihidroxi-5,5'-dibromodifenil éter.

La combinación sinérgica antiplaca de Extracto de Magnolia y éter difenil halogenado no catiónico puede administrarse a la cavidad oral mientras se disuelve o suspende en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Cuando el éter hidroxifenil halogenado no catiónico se usa en combinación con Extracto de Magnolia para preparar composiciones orales tales como dentífricos y enjuagues bucales el éter hidroxifenil halogenado se incorpora en la composición oral en una cantidad efectiva, no tóxica, típicamente en un rango de alrededor de 0,003 a alrededor de 2%, preferiblemente alrededor de 0,02 hasta alrededor de 1% en peso.

Para mejorar adicionalmente la actividad antiplaca sinérgica de la combinación de Extracto de Magnolia y éter hidroxifenil halogenado de la presente invención, un agente mejorador antibacterial puede incluirse en la composición oral. El uso de dichos agentes mejoradores antibacteriales en combinación con compuestos antibacteriales no catiónicos es conocido en el arte, como por ejemplo, las Patentes US Números 5,188,821 y 5,192,531.

Los agentes mejoradores antibacteriales preferidos para uso en la práctica de la presente invención incluyen policarboxilatos aniónicos naturales o sintéticos que tienen un peso molecular de alrededor de 1 000 hasta alrededor de 5 000 000, preferiblemente alrededor de 30 000 hasta 500 000. Los policarboxilatos aniónicos sintéticos se emplean

generalmente en forma de sus ácidos libres o preferiblemente sales parcialmente o más preferiblemente completamente neutralizadas solubles en agua de metal alcalino (por ejemplo potasio y preferiblemente sodio) o amonio. Preferidos son los copolímeros 1:4 a 4:1 de ácido o anhídrido maleico o con otro monómero etilénicamente polimerizable no saturado, preferiblemente éter metil vinil/anhídrido maleico que tiene un peso molecular (p.m.) de alrededor de 30 000 hasta alrededor de 1 000 000, más preferiblemente alrededor de 30 000 hasta alrededor de 500 000. Estos copolímeros se encuentran disponibles, por ejemplo, bajo la designación comercial Gantrez AN 139 (P.M. 500 000), AN 119 (P.M. 250 000); y preferiblemente Gantrez S-97 Grado Farmacéutico (P.M. 70 000), de GAF Corporation.

Otros policarboxilatos aniónicos útiles en la práctica de la presente invención incluyen los copolímeros 1:1 de anhídrido maleico con acrilato de etilo, hidroxietil metacrilato, N-vinil-2-pirrolidona, o etileno, el último disponible, por ejemplo, como Monsanto EMA No: 1103, P.M. 10 000 y copolímeros Grado 61, y 1:1 de ácido acrílico con metil o hidroxietil metacrilato, acrilato de metil o etilo, metacrilato isobutil, éter isobutil vinil o N-vinil-2-pirrolidona.

Adicionales compuestos de policarboxilato útiles operativos incluyen copolímeros de anhídrido maleico con estireno, isobutileno o éter etilo vinilo, ácidos poli acrílico, policatiónico y poli-maleico, y oligómeros sulfonacrílicos de P.M. tan bajos como 1 000 disponibles bajo la designación comercial Uniroyal ND-2.

También útiles en la práctica de la presente invención son los denominados polímeros carboxi-vinilo, comercialmente disponibles, por

ejemplo, bajo la designación comercial Carbopol 934, 940 y 941 de B.F. Goodrich, estos polímeros que consisten de un polímero coloidalmente soluble en agua de ácido poli acrílico reticulado con desde alrededor de 0,75% hasta alrededor de 2,0% de sacarosa poliallil o pentaeritritol poliallil como un agente de reticulación, a menudo con P.M. de hasta 4 a 5 millones o más.

El agente mejorador antibacterial, cuando se emplea en la composición oral, se incorpora en las composiciones en cantidades en peso de alrededor de 0,05 hasta alrededor de 5%, preferiblemente alrededor de 0,1 hasta alrededor de 3 %.

Los iones de flúor pueden también incluirse en las composiciones orales de la presente invención para proporcionar un efecto anti-caries. Entre estos materiales se encuentran las sales de fluoruro inorgánicas, tales como las sales de fluoruro de metal alcalino solubles, por ejemplo, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de sodio mono fluoro fosfato y hexa fluoro silicato de sodio. Los fluoruros de metal alcalino y fluoruros de estaño, tales como fluoruros de sodio estaño, mono fluoro fosfato de sodio y sus mezclas se prefieren.

La cantidad de sal que proporciona flúor está generalmente presente en la composición oral a una concentración de alrededor de 0,0005 hasta alrededor de 3,0% en peso. Cualquier adecuada cantidad mínima de dicha sal se puede usar, pero es preferible emplear suficiente sal de fluoruro para liberar alrededor de 300 a 2 000 ppm, más preferiblemente alrededor de 800 hasta alrededor de 1 500 ppm, de ión de fluoruro.

10/4
103

La composición oral de la presente invención puede ser una solución de ingredientes tal como un enjuague bucal o puede ser un semi-sólido tal como una pasta dental o un dentífrico en gel o goma de mascar u pastilla sólida.

En el aspecto de esta invención donde la composición oral es un gel o pasta, un vehículo oralmente aceptable, incluyendo una fase de agua con humectante la cual es preferiblemente glicerina o sorbitol o un alquilenglicol tal como polietilenglicol o propilenglicol está presente, donde el agua está presente típicamente en una cantidad de alrededor de 15 a 40% en peso y glicerina, sorbitol y/o el alquilenglicol (preferiblemente propilenglicol) típicamente un total de alrededor de 20 a 75% en peso de la composición oral, más típicamente alrededor de 25 a 60% en peso.

Cuando la composición oral es sustancialmente de carácter semi-sólido o pastoso, tal como una pasta o gel dental, el vehículo dentífrico puede contener un material abrasivo mentalmente aceptable tal como bicarbonato de sodio o un material abrasivo insoluble en agua tal como meta fosfato de sodio, meta fosfato de potasio, fosfato tricálcico, fosfato dicálcico deshidratado, fosfato dicálcico anhidro, piro fosfato de calcio, carbonato de calcio, silicato de aluminio, alúmina hidratada, alúmina calcinada, sílice, bentonita, y sus mezclas.

El material abrasivo está generalmente presente en la composición de pasta o gel en concentraciones en peso de alrededor de 10% hasta alrededor de 60% en peso, preferiblemente alrededor de 10% hasta alrededor de 30% en un gel y alrededor de 25% hasta alrededor de 60% en una pasta.

Las pastas dentales así como los dentífricos en gel contienen típicamente un espesante natural o sintético o agente gelificante en proporciones de alrededor de 0,1 hasta alrededor de 10% en peso, preferiblemente alrededor de 0,5 hasta alrededor de 5% en peso. Adecuados espesantes o agentes gelantes incluyen mosto Irlandés, iota-carrageenan, capa-carrageenan, goma tragacanto, almidón, polivinilpirrolidona, hidroxietil propil celulosa, hidroxibutilmetil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietil celulosa y carboximetil celulosa de sodio.

En el aspecto de la presente invención donde la composición oral es de carácter sustancialmente líquido tal como un lavado o enjuague bucal, el vehículo es típicamente una mezcla de agua-alcohol. Generalmente, la proporción en peso de agua con respecto a alcohol está en el rango de desde alrededor de 3:1 a 10:1 y preferiblemente alrededor de 4:1 hasta alrededor de 6:1. El alcohol es un alcohol no tóxico tal como etanol o isopropanol. Un humectante tal como glicerina, sorbitol o un alquilenglicol tal como polietilenglicol o preferiblemente propilenglicol puede estar presente en una cantidad de alrededor de 10 a 30% en peso. Los enjuagues bucales contienen típicamente alrededor de 50 a 85% de agua, alrededor de 0 a 20% en peso de un alcohol no tóxico y alrededor de 10 a 40% en peso del humectante.

Los tensioactivos se usan en las composiciones de la presente invención para lograr incrementada acción profiláctica y ayudar en lograr total y completa dispersión del Triclosan y Extracto de Magnolia. El material tensioactivo es preferiblemente aniónico, cuyos ejemplos adecuados incluyen sales solubles en agua de mono sulfatos de mono glicéridos de ácidos grasos superiores, tales como la sal de sodio del

mono glicéridos mono sulfatado de ácidos grasos de aceite de coco hidrogenado, sulfatos de alquil superior tal como sulfato lauril de sodio, sulfonatos de aril alquil tal como sulfonato benceno dodecil de sodio, sulfoacetatos de alquil superior, ésteres de ácido graso superior de 1,2-dihidroxi propano sulfonato, y las amidas de acilo alifático superior sustancialmente saturadas de compuestos de ácido carboxílico de amino alifático inferior, tales como aquellos que tienen 12 a 16 carbonos en el ácido graso, los radicales alquil o acilo y taurinos alcoilo, y similares. Ejemplos de los últimos mencionados amidas y tauratos son N-lauroil sarcosina, y las sales de sodio, potasio y etanolamina de N-lauroil, N-miristoil, o N-palmitoil sarcosina que pueden ser sustancialmente libres de jabón o similar material de ácido graso superior así como N-metil-N-cocoil (u oleoil o palmitoil) taurinos.

Cualquier adecuado material saborizante o edulcorante puede también emplearse. Ejemplos de adecuados constituyentes saborizantes son los aceites saborizantes, por ejemplo aceite de pimienta, menta, mentol, sasafrás, clavo, saje, eucalipto, limón, limoncillo, y naranja, y metil salicilato. Adecuados agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, maltosa, xilitol, ciclamato de sodio, perilartina, aspartil fenil alanine metil éster, sacarina y similares. Adecuadamente, los agentes saborizantes y edulcorantes pueden cada uno o conjuntamente comprender desde alrededor de 0,1 % a 5% o más de la preparación.

Agentes antiplaca tales como trípolfosfato de sodio, tetrapotasio o pirofosfato de tetrasodio, o sus mezclas, pueden estar presentes en las composiciones orales de la presente invención a concentraciones desde alrededor de 0,5 hasta alrededor de 8% en peso.

Los agentes usados para disminuir la sensibilidad de los dientes tal como cloruro de potasio, nitrato de potasio, y citrato de potasio pueden incluirse también en las composiciones orales de la presente invención a concentraciones de alrededor de 0,1 hasta alrededor de 10% en peso.

Varios otros materiales pueden incorporarse en las composiciones orales de esta invención incluyendo preservativos, tales como benzoato de sodio, vitaminas y compuestos de clorofila. Estos adyuvantes, cuando están presentes, se incorporan en las composiciones en cantidades que sustancialmente no afectan en forma adversa las propiedades y características deseadas.

Las composiciones orales de la presente invención pueden prepararse adecuadamente mezclando los ingredientes. Por ejemplo, en la preparación de un enjuague bucal, la combinación de éter hidroxifenil halogenado no catiónico y agente antibacterial hidrogenado de lupulona se dispersa en una mezcla de ingredientes, por ejemplo, alcohol, humectantes, tensioactivos, y sabores se agregan entonces y se mezclan. Los ingredientes se mezclan entonces bajo vacío durante alrededor de 15 a 30 minutos. El producto de enjuague resultante se empaca entonces, los dentífricos se preparan en forma similar, adicionales agentes espesantes y pulidores se incluyen en el último o penúltimo paso.

La combinación antiplaca de esta invención puede incorporarse en cápsulas o en goma de mascar u otros productos, por ejemplo, agitando una base de goma tibia o recubriendo la superficie exterior de una base de goma, cuyas ilustraciones que pueden mencionarse incluyen jelutona, látex de caucho y resinas de vinilito deseablemente con plastificantes

convencionales o suavizantes, azúcar u otros edulcorantes o carbohidratos tales como glucosa, sorbitol y similares.

El vehículo o portador en una tableta o cápsula es un alcohol polihídrico soluble en agua sólido no cariogénico (poliol) tal como manitol, xilitol, sorbitol, malitol, un hidrozilato de almidón hidrogenado, glucosa hidrogenada, disacáridos hidrogenados o polisacáridos hidrogenados, en una cantidad de alrededor de 90 a 98% en peso de la composición total. Sales tales como bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, bicarbonato de potasio o cloruro de potasio pueden remplazar total o parcialmente el portador de poliol. Lubricantes de tableteo, en menores cantidades de alrededor de 0,1 a 5% en peso, pueden incorporarse dentro de la formulación de tabletas o cápsulas para facilitar la preparación de tanto las tabletas como las cápsulas. Adecuados lubricantes incluyen aceites vegetales tales como aceite de coco, estearato de magnesio, estearato de aluminio, talco, almidón y Carbowax.

Las formulaciones en cápsulas contienen alrededor de 2% de goma como un agente de barrera para proporcionar una superficie brillante en oposición a una tableta la cual tiene un acabado blando. Adecuadas gomas no cariogénicas incluyen capa carrageenan, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa y similares.

La cápsula o tableta puede ser recubierta opcionalmente con un material de recubrimiento tal como ceras, shellac, carboximetil celulosa, polietileno/ copolímero anhídrido maleico o capa carrageenan para incrementar adicionalmente el tiempo que toma la tableta o cápsula en disolverse en la boca. La tableta o cápsula no recubierta se de lenta disolución, proporcionando una velocidad de liberación sostenida de

ingredientes activos de alrededor de 3 a 5 minutos. De acuerdo con lo anterior, la composición de tableta o cápsula de dosis sólida de esta invención logra un relativamente mayor periodo de tiempo de contacto de los dientes en la cavidad oral con los ingredientes activos.

Los siguientes Ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención, pero deberá entenderse que la invención no está limitada a ellos. Todas las cantidades y proporciones a las cuales se hace referencia aquí y en las reivindicaciones del apéndice están en peso a menos que se indique de otra forma.

Ejemplo I

Una solución al 0,3% en etanol de Extracto de Magnolia que contiene 8% en peso de honokiol y 21% en peso de magnolol y un 0,3% en peso de solución en etanol de Triclosan se prepararon, y la solución mezclada a un relación en peso 1:1 designada "Composición 1" se evaluó en un ensayo MIC en cuanto a actividad bactericida contra *S. mutans* y *F. nucleatum*. La cadena de bacterias *F. nucleatum* está implicada en la ocurrencia de gingivitis.

ENSAYO MIC

Las cadenas bacteriales de *S. Mutans* y *F. nucleatum* crecieron durante 24 horas en brote de soya tripticase y FTG* durante 48 horas a 37°C respectivamente para ajustar su densidad óptica entre 0,1 y 0,2 unidades de absorción a 610 nm antes de las determinaciones MIC.

(*FTG – Tioglicolato fluido)

110
109

La mezcla de la solución de Extracto de Magnolia y Triclosan (Composición 1) se diluyó y MIC se ensayó usando el formato micro titulado de acuerdo con procedimientos estándares (Manual de Microbiología Clínica, 1995). Los resultados se registran en la Tabla I abajo.

El valor FIC (concentración inhibitoria fraccional) de la Composición 1 se determinó para ver si la eficacia antibacterial de la combinación de Extracto de Magnolia Triclosan exhibió actividad sinérgica como se describe en L.B. Quesnel y otros en el Diario de Bacteriología Aplicada, 1978, volumen 45, páginas 397 a 405, L.O. Garrod y otros en Antibióticos y Quimioterapia, páginas 282 a 286 y 514 a 518.

FIC = $\frac{\text{MIC de Triclosan en mezcla} + \text{MIC de Extracto de Magnolia en mezcla}}{\text{MIC de Triclosan solo} \times \text{MIC de Extracto de Magnolia solo}}$

FIC	Implica
$\leq 0,7$	Sinergismo
$1 \pm 0,3$	Aditivo
$\geq 1,3$	Antagónico

El valor FIC para la combinación de Extracto de Magnolia/Triclosan se registra en la Tabla 1.

Con propósito de comparación, soluciones individuales de soluciones 1% en peso de Extracto de Magnolia, (designado "Composición C1") y Triclosan, (designado "Composición 2") se sometieron también a ensayo MIC. Los resultados también se registran en la Tabla I de abajo.

TABLA I			
Composición	Solución	S. mutans	F. nueleatum
C1	Extracto de Magnolia	62,5 ± 0,0	31,3 ± 0,0
C2	Triclosan	15,6 ± 0,0	2,0 ± 0,0
1	Extracto de Magnolia + Triclosan	7,8 ± 0,0	1,3 ± 0,60
	FIC Composición 1	0,62	0,69

110

Ver folios 204.

Los resultados registrados en la Tabla I muestran que la Composición 1, la combinación de Extracto de Magnolia y Triclosan exhibió significativamente mayor actividad bactericida contra *S. mutans* y *F. nucleatum* que lo que puede esperarse del efecto aditivo de estos materiales. El valor FIC para la Composición 1 indica una inesperada actividad sinérgica antibacterial contra *S. mutans* y *F. nucleatum*.

Ejemplo II

Una formulación dentífrica (designada "Composición A") que contiene tanto Triclosan como un Extracto de Magnolia que contiene 8% en peso de honokiol y 21 % en peso de manganol y los ingredientes listado en la Tabla II se preparó. Un dentífrico que tiene sustancialmente los mismos ingredientes de la Composición A excepto que el Extracto de Magnolia no se incluyó en el dentífrico se usó como una composición comparativa y se designó "Composición B". Los ingredientes de las Composiciones A y B se registraron en la Tabla II abajo.

Tabla II		
Ingredientes de la composición	A % en peso	B % en peso
Di agua	16,107	15,807
Glicerina	20,00	20,00
Carboximetil celulosa	1 100	1 100
Carrageenan	0,400	0,400
Sacarina de sodio	0,300	0,300
Fluoruro de sodio	0,243	0,243
Dióxido de titanio	0,500	0,500
Sorbitol no cristalizante	20,850	20,850
Gantrez S-97	15,000	15,000
Sílice abrasiva	20,000	20,000
Espesante de sílice	1,500	1,500
Sabor	1,000	1,000
Hidróxido de Sodio – solución al 50%	1,200	1,200
Triclosan	0,300	0,300

Este Folio se reemplaza
por el 205. para subsanar
el error de las cantidades
de Excl. de Magnolia

111

Extracto de Magnolia	<u>0</u>	0,300
SLS	1,500	1,500
Total	100,000	100,000

En un estudio de seis semanas para vigilar el efecto de la Composición A y la Composición comparativa B en gingivitis, 40 sujetos se asignaron al azar a uno de dos grupos de tratamiento, un grupo de sujetos se lavó sus dientes dos veces al día con la Composición A y el segundo grupo con la Composición B. La eficacia del producto se midió clínicamente usando métodos de valoración estándares. Todos los sujetos se examinaron profesionalmente a una línea de base, a intervalos de tres y seis semanas en cuanto a presencia de gingivitis de acuerdo con el sistema de Índice Gingival (GI, Løe 1967).

Los criterios de evaluación son como sigue:

Inflamación Gingival

- Puntaje 0 Ausencia de inflamación
- Puntaje 1 Inflamación media – ligero cambio en color y poco cambio en textura
- Puntaje 2 Moderada inflamación – moderada vidriosidad, rojizo, edema y hipertrofia-sangrado en prueba
- Puntaje 3 Inflamación severa – rojizo marcado e hipertrofia; tendencia a sangrado espontáneo

Los resultados de puntaje GI se registran en la Tabla III como puntaje promedio / diente / sujeto.

Tabla III					
Puntajes de Índice Gingival					
Tiempo pasado					
Dentífricos	N	Línea de base	6 semanas	% reducción v. línea base	P
Composición A	20	1,09	0,04	95%	P = 0,002
Composición B	20	1,11	0,58	47%	

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Una composición oral antigingivitis que comprende un vehículo oralmente aceptable y una cantidad antiplaca efectiva de una combinación de un éter hidroxidifenil halogenado no catiónico y un extracto de Corteza de Magnolia, la corteza de *Magnolia officinalis* que contiene compuestos de hidroxibifenol.
2. La composición de la reivindicación 1 donde el éter difenil halogenado no iónico está presente en la composición oral en una cantidad en el rango de alrededor de 0,003 hasta alrededor de 2,0% en peso.
3. La composición de la reivindicación 1 donde el compuesto éter difenil halogenado no iónico es Triclosan.
4. La composición de la reivindicación 1 donde los compuestos de hidroxibifenil se seleccionan a partir de magnolol, honokiol y sus mezclas.
5. La composición de la reivindicación 1 donde el Extracto de Magnolia contiene de 1 a 20% en peso de honokiol y de 2 a 50% en peso de magnolol.
6. La composición de la reivindicación 1 donde el Extracto de Magnolia está presente en la composición en una cantidad en el rango de alrededor de 0,001 hasta alrededor de 10% en peso.

7. La composición de la reivindicación 1 donde está presente en la composición un policarboxilato aniónico sintético.

8. La composición de la reivindicación 7 donde el policarboxilato es un metil vinilo éter/ copolímero anhídrido maleico.

9. Un método de inhibir el crecimiento de placa bacteriana contactando la bacteria con una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una efectiva cantidad antiplaca de una combinación de un éter hidroxidifenil halogenado no iónico y un Extracto de Magnolia que contiene compuestos de hidroxibifenil.

10. El método de la reivindicación 9 donde el éter difenil halogenado no iónico está presente en la composición en una cantidad en el rango de alrededor de 0,003 hasta alrededor de 2,0% en peso.

11. El método de la reivindicación 9 donde el compuesto de éter difenil halogenado no iónico presente en la composición es Triclosan.

12. El método de la reivindicación 9 donde los compuestos de hidroxibifenil del extracto de Magnolia presentes en la composición se seleccionan a partir de magnolol, honokiol y sus mezclas.

13. El método de la reivindicación 9 donde el Extracto de Magnolia presente en la composición contiene 1 a 20% en peso de honokiol y alrededor de 2 hasta alrededor de 50% en peso de magnolol.

14. ^{igual a 6-} La composición de la reivindicación 1 donde el Extracto de Magnolia está presente en la composición en una cantidad en el rango de alrededor de 0,001 hasta alrededor de 10% en peso.

15. El método de la reivindicación 9 donde está presente en la composición un policarboxilato aniónico sintético.

16. ^{igual a 8} La composición de la reivindicación 15 donde el policarboxilato es un copolímero metil vinilo éter/ anhídrido maleico.

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

02 111663 00



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02111663 00000000 Folios: 90
Fecha (AMD): 2002-12-09 16:45:24
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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
(71)

Nombre: COLGATE - PALMOLIVE COMPANY

Dirección: 300 Park Avenue, New York, NY 10022

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200

Fax: 380-2700

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 170.322 TP 1003

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Dale S. Scherl, Susan M. Herles, Tao Xu, Abdul Gaffar

Dirección: 3056 Gloucester Drive, Bethlehem, PA 18020, US; 139 Old Clinton Road, Flemington, NJ 08822, US; 160 Pine Street, Newton, MA 02466, US; 89 Carter Road, Princeton, NJ 08540, Estados Unidos de América (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US 01/14956

Fecha 09-05-2001

Publicación Internacional No. WO 01/85116 A2

Fecha 15-11-2001

6 Título (54): COMPOSICIÓN ORAL SINERGISTICA ANTIPLACA-ANTIGINGIVITIS

7 Clasificación Internacional (51)

A 61K 7/16

8 Prioridad

SI ☒NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

10-05-2000

(31) Número de Solicitud

09/568,114

9 Comprobante de pago No. 02-72.353 - 02-72.354 y 73.258

Fecha 09-12-2002

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.