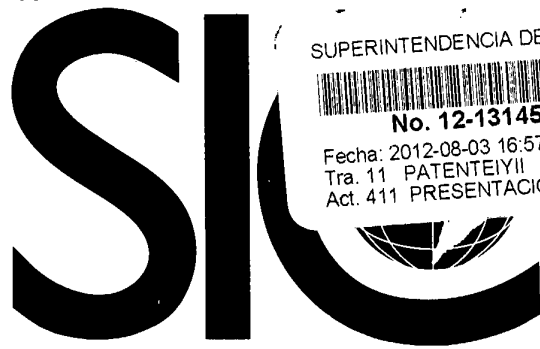
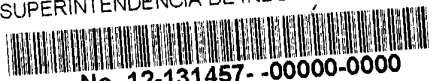




SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-131457- -00000-0000
Fecha: 2012-08-03 16:57:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO COMPOSICIONES DE HIGIENE ORAL

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

DOMICILIO NEW YORK, NY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C. _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-131457- -00000-0000

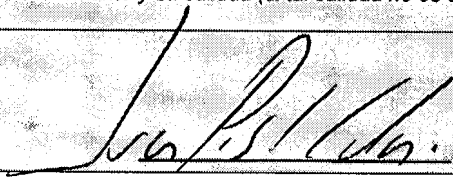
Fecha: 2012-08-03 16:57:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

adicación

AS. 121.646

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2011/026017	Fecha 24.02.2011
Publicación Internacional No.		WO 2011/106492	Fecha 01.09.2011
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPOSICIONES DE HIGIENE ORAL			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
1. COLGATE-PALMOLIVE COMPANY			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		300 Park Avenue, 10022	No. TELÉFONO
CIUDAD		New York	CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO		NY	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		US	US
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. FEI		Lin	CN
2. SUBRAMANYAM		Ravi	US
3. XU		Guofeng	CN
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
1. US		NJ	Kendall Park
2. US		NJ	Belle Mead
3. US		NJ	Plainsboro
			DIRECCIÓN
			91 Stillwell Road, 08824
			18 Doyle Lane, 085202
			40 Silvers Lane, 08536
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CADENA SARMIENTO		JUAN PABLO	C.C . 80.410.337 T.P . 57492
DIRECCIÓN		Calle 70A 4 41	No. TELÉFONO 7442200
CIUDAD		Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO
PAÍS		CO	No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1. US		US	61/307,664
2.			(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
3.			2010.02.24

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 12-68193, 12-56068	Fecha: 01.08.2012
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 4-26		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 14		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☒ Otros, especificar: IPRP	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 September 2011 (01.09.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/106492 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 36/575 (2006.01) *A61K 47/10* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2011/026017

(22) International Filing Date:
24 February 2011 (24.02.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/307,664 24 February 2010 (24.02.2010) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): COLGATE-PALMOLIVE COMPANY [US/US]; 300 Park Avenue, New York, New York 10022 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): FEI, Lin [CN/US]; 91 Stillwell Road, Kendall Park, New Jersey 08824 (US). SUBRAMANYAM, Ravi [US/US]; 18 Doyle Lane, Belle Mead, New Jersey 08502 (US). XU, Guofeng [CN/US]; 40 Silvers Lane, Plainsboro, New Jersey 08536 (US).

(74) Agent: HEBLE, Nikhil A.; COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, Patent Department, 909 River Road, Piscataway, New Jersey 08855 (US).

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

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

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

WO 2011/106492 A1

(54) Title: ORAL CARE COMPOSITIONS

(57) Abstract: Disclosed herein are methods of enhancing the solubility and delivery of one or more active ingredients found in magnolia extract, or a synthetic analogue thereof, in an oral composition.

COMPOSICIONES DE HIGIENE ORAL

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de patente de los EE. UU. N.º 61/307.664, presentada el 24 de febrero de 2010, la que se incorpora en la presente en su totalidad a título de referencia.

ANTECEDENTES

Frecuentemente hay una interacción indeseada entre los ingredientes activos del extracto de magnolia (o sus análogos sintéticos) y los componentes de los vehículos de entrega utilizados para formular composiciones orales convencionales de extracto de magnolia, lo que reduce el rendimiento efectivo de dichas composiciones orales. En consecuencia, existe una necesidad de mejorar la solubilidad y la interacción positiva de los ingredientes activos del extracto de magnolia o de sus compuestos sintéticos análogos con otros componentes presentes en las composiciones orales. También existe la necesidad de mejorar la eficacia de la entrega de los ingredientes activos del extracto de magnolia o de sus compuestos análogos sintéticos en composiciones orales para mejorar la eficiencia y biodisponibilidad de estos ingredientes activos.

SÍNTESIS

Algunas formas de realización de la presente invención proporcionan un método para mejorar la solubilidad de un ingrediente activo que se encuentra en el extracto de magnolia, que comprende mezclar propilenglicol con el ingrediente activo. En algunas formas de realización, se encuentran uno o varios ingredientes activos en el extracto de magnolia. En algunas formas de realización, al menos uno de los uno o varios ingredientes activos que se encuentran en el extracto de magnolia se seleccionan entre: magnolol; honokiol; tetrahidromagnolol (5,5'-dipropilbifenil-2,2'-diol); tetrahidrohonokiol (3',5'-dipropilbifenil-2,4'-diol); n-butyl magnolol (5,5'-dibutylbifenil-2,2'-diol), y una combinación de dos o más de ellos. Algunas formas de realización de la presente invención proporcionan un método para mejorar la solubilidad de un análogo sintético de un ingrediente activo que se encuentra en el extracto de magnolia, que comprende mezclar propilenglicol con el análogo sintético. En algunas formas de realización, el análogo sintético se selecciona entre: isopropil magnolol, isobutil magnolol y dicloromagnolol. En

algunas formas de realización, el ingrediente activo y el propilenglicol se mezclan con un vehículo oralmente aceptable.

En otras formas de realización, la invención provee una composición oral que comprende un ingrediente activo hallado en el extracto de magnolia o un análogo sintético del mismo; propilenglicol; y un vehículo oralmente aceptable.

Otras formas de realización proporcionan un método para tratar una enfermedad o condición de la cavidad oral, que comprende: proporcionar una composición que comprende un ingrediente activo que se encuentra en el extracto de magnolia o un análogo sintético del mismo; propilenglicol, y un vehículo oralmente aceptable, y aplicar la composición a la cavidad oral de un sujeto que lo necesite. En algunas formas de realización, la composición se aplica a la cavidad oral diariamente durante un período de una semana. En algunas formas de realización, la composición se aplica a la cavidad oral durante hasta 2 semanas. En algunas formas de realización, la composición se aplica a la cavidad oral durante un período que dura más de 2 semanas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los métodos y composiciones de las presentes formas de realización confieren ventajas con respecto a las composiciones de la técnica anterior, por el hecho de proveer una composición oral que está bien solubilizada, es segura y sumamente eficaz contra las infecciones bacterianas y/o contra las inflamaciones en un sujeto mamífero. Por otra parte, algunas formas de realización de la presente invención comprenden uno o varios de los ingredientes activos del extracto de magnolia.

Tal como se las utiliza a lo largo de esta memoria descriptiva, las expresiones “vehículo” o “vehículo acuoso” o “vehículo oralmente aceptable” se refieren a cualquier material que sea seguro y efectivo para su uso en la presente. Tales materiales incluyen: agua, solventes, etc., que pueden contener un humectante tal como glicerina, sorbitol, xilitol y similares. El portador o vehículo oralmente aceptable puede también incluir componentes adicionales dentífricas, tales como agentes de espesamiento, ingredientes activos iónicos, agentes tamponantes, agentes antisarro, materiales de pulido abrasivos, fuentes de peróxido, sales bicarbonato de metales alcalinos, dióxido de titanio, agentes colorantes, sistemas saborizantes, agentes endulzantes, agentes antimicrobianos, agentes herbales, agentes desensibilizantes, agentes reductores de manchas, y sus mezclas.

Todos los porcentajes y relaciones utilizados en la presente se expresan en peso de la composición de higiene oral, a menos que se especifica otra cosa. Todas las mediciones se efectúan a 25 °C, a menos que se especifique otra cosa.

A lo largo de esta descripción y reivindicaciones, la revelación de un determinado valor numérico (por ejemplo, la temperatura, por ciento en peso de los componentes, etc.) tiene por objeto dar a entender que el valor, más o menos un valor adicional que sería comprendido por personas con la pericia habitual en la especialidad en la técnica, en función de la variable y del grado de error de medición típicamente asociado con dicho valor. Por ejemplo, una persona con pericia en la especialidad entendería que una temperatura dada incluiría una variabilidad de hasta un 10%, en función del instrumento utilizado para medir la temperatura.

Algunas formas de realización de la presente invención proporcionan un método para reforzar la solubilidad de uno o varios ingredientes activos que se encuentran presentes en el extracto de magnolia o de uno de sus análogos sintéticos, en una composición oral. En algunas formas de realización, el método comprende mezclar una cantidad efectiva de propilenglicol con uno o varios de los ingredientes activos que se encuentran en el extracto de magnolia o con uno de sus análogos sintéticos. En algunas formas de realización, al menos uno de los uno o varios ingredientes activos que se encuentran presentes en el extracto de magnolia se seleccionan entre: magnolol, honokiol, tetrahidrohonokiol, tetrahidromagnolol, (3',5'-dipropilbifenil-2,4'-diol), 5,5'-di-n-butil-bifenil-2,2'-diol, n-butil magnolol (5,5'-dibutilbifenil-2,2'-diol). En algunas formas de realización, el análogo sintético de un compuesto activo del extracto de magnolia se selecciona entre: isopropil magnolol; isobutil magnolol, y dicloromagnolol. En algunas formas de realización, el vehículo oralmente aceptable no contiene propilenglicol como un humectante. En otras formas de realización, el vehículo oralmente aceptable contiene propilenglicol.

Algunas formas de realización comprenden un método para fabricar una composición oral solubilizada, mediante el mezclado: de 0,05 a 10% en peso de propilenglicol con al menos uno de los uno o varios ingredientes activos que se encuentran en el extracto de magnolia o un análogo sintético del mismo; y un vehículo oralmente aceptable. En algunas formas de realización, el propilenglicol comprende del 0,1 al 5% en peso de la composición. En otras formas de realización, al menos uno de los uno o varios ingredientes activos que se encuentran presentes en el extracto de magnolia o un análogo sintética del mismo,

se halla presente en una cantidad del 0,05 al 5% en peso de la composición, preferentemente del 0,1 al 3% en peso de la composición.

Otras formas de realización de la presente invención proporcionan una composición oral que comprende: (i) una cantidad efectiva de propilenglicol; (ii) al menos uno de los uno o varios ingredientes activos que se encuentran presente en el extracto de magnolia, o un análogo sintético del mismo; e (iii) un vehículo oralmente aceptable. En algunas formas de realización, la composición oral es una composición para la higiene oral.

En algunas formas de realización, las composiciones se utilizan para inhibir la producción excesiva de mediadores celulares de la inflamación en los tejidos orales en sitios de inflamación, causada por infecciones, toxinas ambientales, o trauma en la cavidad oral. En algunas formas de realización, una cantidad efectiva de al menos uno de los uno o varios ingredientes activos que se encuentran presentes en el extracto de magnolia, o un análogo sintético del mismo, reduce los niveles o la actividad de los mediadores proinflamatorios, de manera adecuada para reducir la concentración en el sujeto mamífero a niveles basales en el tejido oral de los sujetos tratados, sin suprimir innecesariamente toda la actividad mediadora intercelular.

En algunas formas de realización, al menos uno de los uno o varios ingredientes activos que se encuentran presentes en el extracto de magnolia, o un análogo sintético del mismo, estará presente en la cantidad requerida para producir el efecto terapéutico o profiláctico deseado en el sujeto humano o animal inferior al que se administra la sustancia activa, sin efectos secundarios adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación o respuesta alérgica), en consonancia con una relación razonable de beneficio/riesgo cuando se utiliza en la manera de esta invención. La cantidad específica segura y efectiva de los ingredientes activos variará en base a factores tales como la condición particular que se está tratando, la condición física del sujeto, la naturaleza de la terapia concurrente (en caso de haberla), el compuesto específico usado, la forma de dosificación específica, el vehículo empleado, y el régimen de dosificación deseado. Las personas con pericia en la especialidad serán capaces de determinar una cantidad segura y efectiva del ingrediente activo a ser utilizado en las composiciones y métodos, en base a las directrices provistas en la presente.

En los tejidos de alta sensibilidad, las elevadas concentraciones de magnolia pueden potencialmente causar una irritación y exacerbar la inflamación, en lugar de reducirla. Si bien el riesgo potencial de una inflamación adicional

depende del estado del sujeto individual y de su respuesta a los agentes irritantes, así como de otras variables relacionadas con el tratamiento, se prefiere que el uno o varios ingredientes activos que se encuentran presentes en el extracto de magnolia, o un análogo sintético del mismo, sean provistos al sujeto con una concentración no irritante. La expresión “no irritante” da a entender que el contacto de la composición oral con la cavidad oral de un sujeto mamífero no aumenta la molestia, dolor, enrojecimiento o rugosidad, ni exacerba ni empeora la inflamación del tejido oral.

Además, la concentración del uno o varios ingredientes activos que se encuentran presentes en el extracto de magnolia, o un análogo sintético del mismo, en la composición oral, puede variar en función de la forma de entrega, régimen de dosificación, beneficios finales deseados, la patología y/o las necesidades terapéuticas individuales del/de los sujeto(s) a los que se los administra, y como tal, se contempla que la cantidad de ingrediente activo presente puede variar, como reconocería una persona con pericia en la especialidad. Además, típicamente la concentración de los ingredientes activos depende de la forma de la composición oral. Por ejemplo, los enjuagues bucales o colutorios típicamente tienen una concentración relativamente baja de un ingrediente activo, mientras que los dentífricos, geles o polvos dentales tienen una concentración más elevada para lograr la misma dosis entregada, en base a la facilidad de la dispersión. Asimismo, las composiciones de confitería típicamente tienen una concentración relativamente alta de ingrediente activo para permitir una dispersión suficiente a medida que se disuelven o se mastican.

La expresión “composición de confitería”, tal como se la utiliza en la presente, incluye gomas de mascar, y comprimidos, pastillas y tabletas, solubles por vía oral. La saliva disuelve el producto pastilla o producto de goma masticable, y promueve el contacto prolongado con las superficies orales, de modo tal que el ingrediente activo presente en una pastilla, comprimido, perla o goma de mascar, se entrega de manera adecuada a la superficie oral específica deseada, cuando el producto se utiliza el producto.

Tal como se la utiliza en la presente, la expresión “extracto de magnolia” se refiere a un extracto de la corteza seca de una planta de la familia de las magnoliáceas, tal como *Magnolia officinalis*, (de ahora en más, designado como “Magnolia”), o un equivalente sintético o semisintético de un extracto tal o un componente activo del mismo. En determinadas formas de realización, la composición oral comprende uno o varios ingredientes activos que han sido

aislados a partir de un extracto de magnolia o fabricados mediante métodos sintéticos convencionales. En otras formas de realización, la composición oral comprende un extracto de magnolia. Es preferible que los extractos de Magnolia Cortex (la corteza de *Magnolia officinalis*) contengan compuestos activos, que incluyen: magnolol, honokiol, tetrahidromagnolol (5,5'-dipropilbifenil-2,2'-diol), y tetrahidrohonokiol (3',5'-dipropilbifenil-2,4'-diol), que en los ensayos efectuados in vitro han demostrado tener propiedades bactericidas contra bacterias orales representativas tales como *S. mutans*, *F. nucleatum*, *V. parvula*, *A. naslundii*, *P. gingivitis*. Cabe señalar que cualquier planta de la familia de las magnoliáceas es adecuada para la extracción de los ingredientes activos utilizados en la presente forma de realización.

En algunas formas de realización, el extracto contiene una concentración antimicrobiana efectiva de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en magnolol, honokiol, tetrahidrohonokiol, tetrahidromagnolol, (3',5'-dipropilbifenil-2,4'-diol), magnolol isopropílico, magnolol isobutílico, y n-butyl magnolol (5,5'-dibutylbifenil-2,2'-diol), y una combinación de dos o más de ellos. En otras formas de realización, la composición oral comprende uno o varios ingredientes activos seleccionados del grupo que consiste en: magnolol, honokiol, tetrahidrohonokiol, tetrahidromagnolol (3',5'-dipropilbifenil-2,4'-diol), n-butyl magnolol (5,5'-dibutylbifenil-2,2'-diol), y una combinación de dos o más de ellos; en una cantidad efectiva para tratar condiciones orales bacterianas y/o relacionadas con inflamaciones, en un sujeto mamífero.

En algunas formas de realización, es posible preparar el extracto de magnolia por medio de extracción. En un método de extracción, la corteza de magnolia, seca y triturada, en forma de un polvo se pone consecutivamente en contacto con etanol, cloruro de metileno, y ciclohexano, de manera de formar en cada paso una pasta concentrada, y la última forma pastosa se disuelve en éter de petróleo caliente a aproximadamente 50° -60 °C, seguidamente se seca bajo vacío, y la extracción final permite obtener un extracto que contiene aproximadamente 5 a aproximadamente 10% en peso de honokiol y aproximadamente 15% a aproximadamente 25 en peso de magnolol.

En otro método de extracción, se prepara el extracto de magnolia a partir de corteza seca de la planta magnolia, y se lo puede preparar mediante extracción de la corteza, para lo cual se utiliza un solvente apropiado. Los solventes preferidos incluyen metanol, etanol, cloruro de metileno, hexano, ciclohexano, pentano, éter de petróleo, cloroformo, ácido clorhídrico, cloruro de etileno, y los

hidrofluoralcenos, tales como el 1,1,1,2-tetrafluoretano o HFA-13A. En términos generales, se extrae una parte de tejido de la planta (base seca) a razón de 5 a 50 partes, con preferencia de 15 partes a 30 partes de solvente, para lo cual se utiliza un aparato de extracción en el que el solvente es puesto en contacto con la corteza de manera de obtener una pasta concentrada que seguidamente se somete a una o más etapas de extracción adicionales con diferentes solventes a efectos de concentrar en mayor grado aún la pasta originalmente obtenida, durante un período prolongado de tiempo, con preferencia de alrededor de 6 horas a aproximadamente 1–2 días, con mayor preferencia, de aproximadamente 1 día. En un método de extracción simplificado, la corteza de magnolia seca triturada en forma de un polvo, se pone en contacto con un hidrofluoralceno (tal como 1,1,1,2-tetrafluoretano (HFA-13A)) de manera de obtener un extracto final concentrado que permite obtener un extracto que contiene de 5 a 50% de honokiol y de 5 a 50% de magnolol.

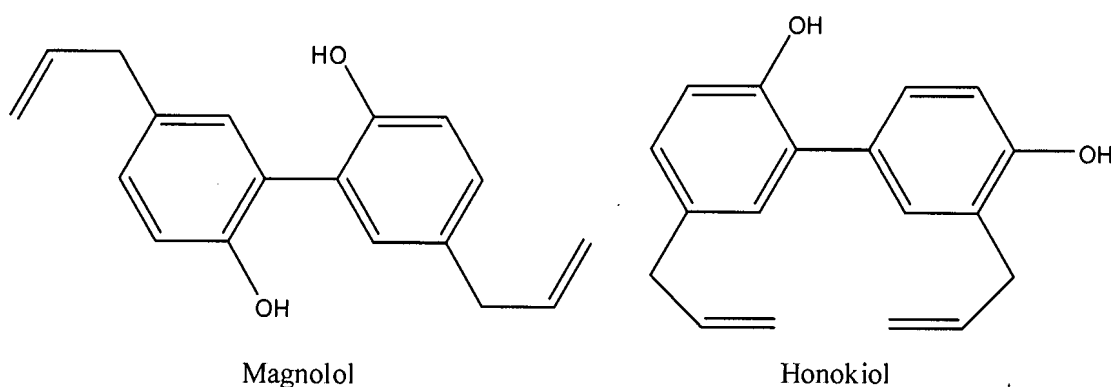
En otro método más de extracción, se aísla el extracto de magnolia mediante SFE (supercritical fluid extraction, extracción con fluido supercrítico), para lo cual se utiliza dióxido de carbono (CO_2). Los fluidos supercríticos son gases con propiedades entre la de una fase “normal” de gas y líquido. Las variaciones de presión controlan las propiedades de los fluidos supercríticos, que pueden variar entre un comportamiento similar al de un gas y un comportamiento similar al de un líquido, en función de la aplicación. Los fluidos supercríticos utilizan un solvente que es fácil de obtener, económico, y ambientalmente seguro (CO_2 y H_2O). El dióxido de carbono no es tóxico, no es explosivo, es fácil de obtener y se remueve fácilmente de los productos obtenidos por extracción. Las temperaturas de proceso para el SFE son generalmente de bajas a moderadas. Por lo tanto, el SFE produce productos casi libres de solventes y, además, permite evitar cualquier posible reacción perjudicial.

Además, los contaminantes naturales que pueden estar potencialmente presentes en otras metodologías de extracción se hallan por lo general ausentes en el producto extraído mediante SFE. Por ejemplo, los compuestos tales como ácido aristocólico y los alcaloides, tales como la magnocurina y la tubocurarina, se mantienen a bajas concentraciones (por ejemplo, generalmente inferiores a 0,0002 por ciento). Por lo tanto, en la forma de realización en la que se extrae la magnolia por SFE, el extracto se halla sustancialmente exento de alteraciones químicas ocasionadas por el calor y el agua, de solventes residuales y de otros artefactos (subproductos) indeseables.

Tal como se las utiliza en la presente, las expresiones “extraer” o “extracción” de un material sólido o líquido significan poner en contacto el material con un material apropiado, tal como un solvente, para remover la(s) sustancia(s) que se desea extraer del material. Dicha extracción puede llevarse a cabo por medios convencionales conocidos por una persona con pericia en la especialidad, por ejemplo, mediante el uso de un aparato de extracción, tales como un aparato Soxhlet, que retiene el material sólido en un soporte y permite que el solvente fluya a través del material; o mezclando el solvente y el material juntos y después separando las fases líquida y sólida o dos fases líquidas inmiscibles, tales como por filtración o por asentamiento y decantación.

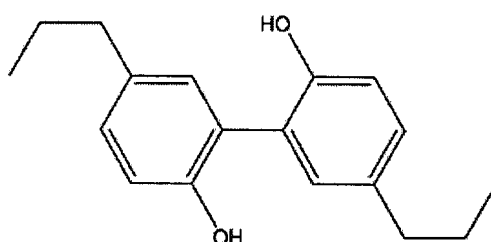
En diversos métodos de extracción, el extracto de magnolia de la presente invención puede estar compuesto de magnolol en una concentración del 2 % al 95%. En algunas formas de realización, el magnolol puede estar presente en el extracto en una concentración de 5 a 50%. En otras formas de realización, el magnolol puede estar presente en el extracto en una concentración de 30 a 50%. En ciertas formas de realización, el honokiol puede estar presente en el extracto en una concentración de de 2 a 95%. En otras formas de realización, el honokiol puede estar presentes en el extracto en una concentración de 5 a 50%. Y en otras formas de realización, el honokiol pueden estar presente en el extracto en una concentración de 30 a 50%.

En determinadas formas de realización, se prefiere que los ingredientes activos de extracto de magnolia comprendan sea magnolol, honokiol, sea ambos. El magnolol y el honokiol son compuestos hidroxibifenilo no iónicos, cuyas estructuras se representan como sigue:

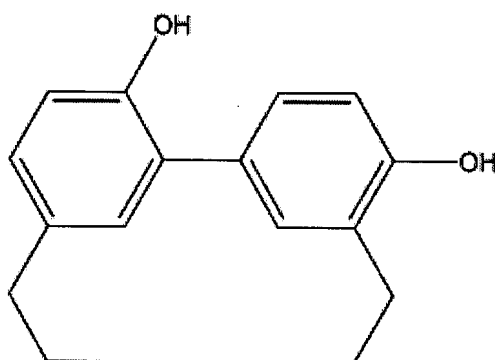


Además, el tetrahidromagnolol (5,5'-dipropilbifenil-2,2'-diol) y el tetrahydrohonokiol (3',5'-dipropilbifenil-2,4'-diol) son análogos hidrogenados de magnolol y honokiol, respectivamente, y se los encuentra frecuentemente en los

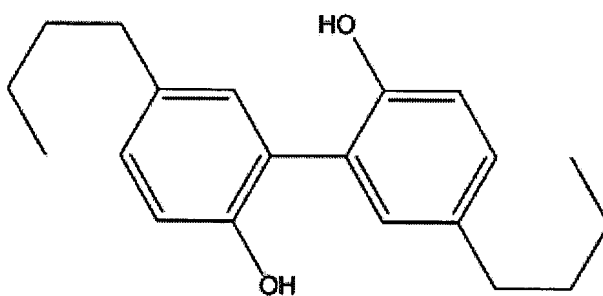
extractos de magnolia, y como tales pueden estar incluidos en la composición oral. Además, el 5,5'-dibutilbifenil-2,2'-diol (homólogo de magnolol), también puede estar incluido en la composición oral, y la síntesis de este compuesto puede efectuarse mediante síntesis orgánica convencional conocida por una persona con pericia en la especialidad. Las estructuras del tetrahidromagnolol (5,5'-dipropilbifenil-2,2'-diol), de tetrahydrohonokiol (3',5'-dipropilbifenil-2,4'-diol) y de 5,5'-di-n-butylbifenil-2,2'-diol (homólogo de magnolol) se muestran a continuación.



tetrahidromagnolol



tetrahydrohonokiol



5,5'-di-n-butyl-bifenil-2,2'-diol

Los vehículos oralmente aceptables para su uso en la invención incluyen los vehículos convencionales y conocidos utilizados en la fabricación de pastas dentífricas, polvos dentales, pastas profilácticas, enjuagues bucales, pastillas, gomas, perlas, y similares, y se describen más detalladamente en lo que sigue. Se prefiere que el vehículo oralmente aceptable no cause irritación, hinchazón ni dolor, y que típicamente no suela producir una reacción alérgica o adversa tales como trastornos gástricos, náuseas o mareos. La selección de los componentes específicos del vehículo depende de la forma deseada para el producto, lo que incluye los dentífricos, pastas de dientes, polvos dentales, pastas profilácticas, enjuagues bucales, pastillas, gomas, geles, pinturas, confitería y similares.

En la presente invención, la expresión “enjuague bucal” se refiere a composiciones orales que son de una naturaleza sustancialmente líquida, tales como un enjuague bucal, spray o colutorio. En una preparación de este tipo el vehículo oralmente aceptable típicamente tiene una fase acuosa o una mezcla de agua y alcohol. Además, en diversas formas de realización, el vehículo oral incluye un agente humectante y un agente tensioactivo como se describe a continuación. En términos generales, la relación en peso entre agua y alcohol se halla en el intervalo de una cantidad de 1:1 a 20:1, con preferencia de 3:1 a 10:1 y con mayor preferencia, de 4:1 a 6:1. En este tipo de preparado, la cantidad total de mezcla agua-alcohol es una cantidad de 70 a 99,9% de la preparación. En diversas formas de realización, el alcohol es típicamente etanol o isopropanol.

Como reconocerá una persona con pericia en la especialidad, el vehículo oralmente aceptable de la presente invención también puede comprender una variedad de otros ingredientes activos convencionales conocidos por una persona con pericia en la especialidad, los que incluyen agentes antiplaca, agentes blanqueadores, agentes antibacterianos, agentes para el control del sarro (agente antisarro), agentes anticaries, agentes de sensibilidad, y similares. Es preferible que el vehículo no reduzca de manera sustancial la eficacia de los ingredientes activos antiinflamatorios y antibacterianos que se encuentran presentes en el extracto de magnolia o sus análogos sintéticos.

El pH de tales preparados líquidos y de otros preparados de la composición oral de la presente invención, se halla por lo general en una cantidad de 4,5 a 10. El pH puede controlarse con ácido (por ejemplo, ácido cítrico o ácido benzoico) o con una base (por ejemplo, hidróxido de sodio) o ser tamponado (con citrato de sodio, benzoato, carbonato o bicarbonato, hidrógeno fosfato disódico, o dihidrógeno fosfato de sodio, por ejemplo).

En diversas formas de realización, la composición acuosa oral (por ejemplo, enjuague bucal) contiene un humectante. El humectante es generalmente una mezcla de humectantes tales como glicerina y sorbitol, y un alcohol polihídrico tal como hexilenglicol, o polietilenglicol, aunque el uso de polietilenglicol como un humectante, además de su uso para mejorar la solubilidad del ingrediente activo, es opcional. Típicamente, el contenido de humectante se halla en el intervalo del 5 al 40%, y preferentemente del 10 al 30%.

Los agentes tensioactivos adecuados para las composiciones de la presente invención incluyen tensioactivos aniónicos, no iónicos y zwitteriónicos. Por lo general el agente tensioactivo se halla presente en las composiciones acuosas orales de la presente invención en una cantidad del 0,01% al 5%, con preferencia en una cantidad del 0,5% al 2,5%.

La composición oral de acuerdo con la presente invención puede opcionalmente incluir otros materiales, tales como, por ejemplo, agentes de limpieza, agentes aromatizantes, agentes endulzantes, agentes de adhesión, agentes tensioactivos, moduladores de espuma, abrasivos, agentes modificadores del pH, humectantes, hidratantes, agentes de sensación bucal, abrasivos, colorantes, conservantes, fuentes de iones fluoruro, agentes estimuladores de la salivación, emolientes, modificadores de la viscosidad, diluyentes, agentes emulsionantes, nutrientes y sus combinaciones. Los diversos componentes que pueden añadirse a la composición oral incluyen, por ejemplo, un agente endulzante tal como sacarina, o sacarina sódica, alcoholes tales como etanol, fuentes de iones fluoruro tales como fluoruro de sodio, así como también glicerina, sorbitol, polietilenglicoles, polímeros poloxómeros tales como POLOXOMER® 407, PLURONIC® F108, (ambos provistos por BASF Corporation), alquilpoliglicósido (APG), polisorbato, PEG40, aceite de ricino, mentol y similares. Se entiende que si bien los atributos generales de cada una de las categorías anteriores de materiales pueden variar, puede haber algunos atributos comunes y cualquier material dado puede servir para varios propósitos dentro de dos o más de tales categorías de materiales. Es preferible que estos materiales vehículos sean seleccionados en base a su compatibilidad con los ingredientes activos que se encuentran en el extracto de magnolia o sus análogos sintéticos, así como con otros ingredientes de la composición.

Los agentes saborizantes entre los que son útiles en la presente incluyen cualquier material o mezcla de materiales utilizables para mejorar el gusto de la composición. Puede utilizarse cualquier saborizante oralmente aceptable, natural o

sintético, tal como aceites saborizantes, aldehídos saborizantes, ésteres, alcoholes, materiales similares, y sus combinaciones. Los agentes saborizantes incluyen vainillina, salvia, mejorana, aceite de perejil, aceite de menta verde, aceite de canela, aceite de gaulteria (salicilato de metilo), aceite de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, aceite de eucalipto, aceites cítricos, esencias de frutas y aceites, los que incluyen los derivados de limón, naranja, lima, pomelo, albaricoque, uva de plátano, manzana, fresa, cereza, piña, etc., los sabores derivados de frijol o de nueces tales como de café, cacao, cola, maní, almendras, etc., agentes saborizantes adsorbidos y encapsulados, y sus mezclas. Dentro de los agentes saborizantes de la presente invención se hallan ingredientes que proporcionan fragancia y/o otros efectos sensoriales en la boca, los que incluyen efectos de enfriamiento o de calentamiento. Dichos ingredientes incluyen mentol, acetato de mentilo, lactato de mentilo, alcanfor, aceite de eucalipto, eucaliptol, anetol, eugenol, casia, oxanona, [alfa]-irisona, guaïetol de propenilo, timol, linalol, benzaldehído, cinamaldehído, N-etil-p-mentan-3-carboxamina, N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, 3-1-mentoxipropano-1,2-diol, cinamaldehído glicerol acetal (CGA), metona glicerol acetal (MGA), y sus mezclas. Uno o más agentes saborizantes se hallan opcionalmente presentes en una cantidad total de 0,01% a 5%, opcionalmente en diversas formas de realización de 0,05 a 2%, de 0,1% a 2,5%, y de 0,1 a 0,5%.

Los agentes endulzantes útiles en la presente incluyen dextrosa, polidextrosa, sacarosa, maltosa, dextrina, azúcar invertido seco, manosa, xilosa, ribosa, fructosa, levulosa, galactosa, jarabe de maíz, almidón parcialmente hidrolizado, almidón hidrogenado hidrolizado, sorbitol, manitol, xilitol, maltitol, isomalta, aspartamo, neotamo, sacarina y sus sales, sucralosa, agentes endulzantes intensos basados en dipéptidos, ciclamatos, dihidrochalconas, y sus mezclas.

Los agentes de sensación bucal incluyen materiales que imparten una textura deseable u otra sensación durante el uso de la composición.

Los agentes colorantes que son útiles en la presente incluyen pigmentos, tintes, lacas y agentes que imparten un brillo particular o reflectividad, tales como agentes nacarados. En diversas formas de realización, es posible operar los agentes colorantes de manera de obtener un recubrimiento de color blanco o claro sobre una superficie dental, para actuar como un indicador de ubicaciones en una superficie dental que han sido efectivamente contactadas por la composición, y/o para modificar la apariencia, en particular el color y/o la opacidad, de la

composición, a efectos de aumentar su atractivo para el consumidor. Puede utilizarse cualquier colorante oralmente aceptable, los que incluye los tintes y pigmentos FD & C, talco, mica, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, silicato de magnesio, silicato de magnesio y aluminio, sílice, dióxido de titanio, óxido de zinc, óxidos de hierro rojo, amarillo, marrón, y negro, ferrocianuro perico de amonio, violeta de manganoso, ultramarino, mica con titanio, oxiclورو de bismuto, y sus mezclas. Opcionalmente hay uno o varios colorantes presentes en una cantidad total del 0,001% al 20%, por ejemplo, del 0,01% al 10% o del 0,1% al 5%.

En algunas formas de realización, la composición oral de la presente invención puede comprender un abrasivo opcional útil, por ejemplo, como un agente de pulido. Puede utilizarse cualquier abrasivo oralmente aceptable, pero el tipo, la finura, (tamaño de partícula) y la cantidad de abrasivo deberían seleccionarse de manera tal que el esmalte dental no sea excesivamente desgastado en el uso normal de la composición. Los abrasivos opcionales adecuados incluyen sílice, por ejemplo en forma de sílice precipitada o mezclado con alúmina, fosfatos insolubles, carbonato de calcio, y sus mezclas. Entre los fosfatos insolubles útiles como abrasivos se hallan los ortofosfatos, polimetafosfatos y pirofosfatos. Los ejemplos ilustrativos abarcan el ortofosfato dicálcico dihidratado, pirofosfato cálcico, pirofosfato cálcico, fosfato tricálcico, polimetafosfato cálcico y polimetafosfato sódico insoluble.

En algunas formas de realización, las composiciones de la presente invención comprenden opcionalmente un agente para controlar el sarro (agente antisarro). Los agentes para el control del sarro útiles en la presente incluyen las sales de cualquiera de estos agentes, por ejemplo sus sales de metales alcalinos y de amonio: fosfatos y polifosfatos (por ejemplo, pirofosfatos), ácido aminopropanosulfónico (AMPS), sulfonatos de poliolefina, fosfatos de poliolefina, difosfonatos tales como azacicloalcan-2,2-difosfonatos (por ejemplo, ácido azacicloheptan-2,2-difosfónico), ácido N-metil azaciclopentan-2,3-difosfónico, ácido etano-1-hidroxí-1,1-difosfónico (EHDP) y etan-1-amino-1,1-difosfonato, ácidos fosfonoalcancarboxílicos. Las sales inorgánicas fosfato y polifosfato útiles incluyen fosfatos de sodio monobásicos, dibásicos y tribásicos, tripolifosfato de sodio, tetrapolifosfato de sodio, hexametafosfato de sodio y sus mezclas.

En otras formas de realización, las composiciones orales de la presente invención comprenden opcionalmente una fuente de iones fluoruro, útil, por ejemplo, como un agente anticaries. Puede utilizarse cualquier fuente de iones

fluoruro oralmente aceptable, lo que incluyen los fluoruros y monofluorfosfatos de potasio, sodio y amonio, fluoruro estannoso, fluoruro de indio, fluoruros de aminas tales como olaflur (N'-octadeciltrimetilendiamin-N,N,N'-tris-(2-etanol)-dihidrofluoruro), y sus mezclas. Puede haber opcionalmente una o más fuentes de iones fluoruro presentes en una cantidad que proporcione a la composición oral una cantidad clínicamente eficaz de iones fluoruro.

En otras formas de realización, las composiciones orales de la presente invención comprenden opcionalmente un agente estimulador de la salivación útil, por ejemplo, en la mejora de la boca seca. Puede utilizarse cualquier agente estimulador de la salivación oralmente aceptable, incluyéndose sin limitación ácidos alimentarios tales como ácido cítrico, láctico, málico, adípico, succínico, ascórbico, fumárico y tartárico, y sus mezclas. Uno o más agentes estimuladores de la salivación se hallan opcionalmente presentes en la cantidad total efectiva estimuladora de la salivación.

En otras formas de realización, las composiciones orales de la presente invención comprenden opcionalmente un nutriente. Los nutrientes adecuados incluyen vitaminas, minerales, aminoácidos, y sus mezclas. Las vitaminas incluyen las vitaminas C y D, tiamina, riboflavina, pantotenato de calcio, niacina, ácido fólico, nicotinamida, piridoxina, cianocobalamina, ácido para-aminobenzoico, bioflavonoides, y sus mezclas. Los suplementos alimenticios incluyen aminoácidos (tales como L-triptofano, L-lisina, metionina, treonina, levocarnitina y L-carnitina), agentes lipotrópicos (tales como la colina, inositol, betaína y ácido linoleico), y sus mezclas.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de condiciones asociadas con la presencia de bacterias orales, que comprende proporcionar una composición oral de acuerdo con cualquiera de las formas de realización descritas anteriormente, y aplicar la composición oral a la cavidad oral del sujeto mamífero. En algunas formas de realización, el método comprende la repetición de la aplicación de la composición varias veces hasta que los efectos antibacteriano y/o antiinflamatorios deseados se presenten en el sujeto.

Tal como se la utiliza en la presente, la expresión "inflamación" del tejido oral se refiere a una respuesta de protección localizada inducida por la lesión o destrucción de tejidos, que sirve para destruir, diluir o secuestrar tanto el agente causante como el tejido lesionado. En su forma aguda, se caracteriza por dolor, calor, enrojecimiento, hinchazón y pérdida de la función. La inflamación crónica es

un proceso lento y se caracteriza principalmente por la formación de nuevo tejido conectivo. La inflamación crónica es a menudo una continuación de la inflamación aguda o una forma de inflamación de bajo grado (tal como la asociada con la periodontitis o gingivitis) y por lo general causa un daño permanente al tejido. Histológicamente, la inflamación implica una compleja serie de eventos, que incluyen la dilatación de las arteriolas, capilares y vénulas, con un aumento de la permeabilidad y del flujo sanguíneo; exudación de líquidos que incluyen las proteínas plasmáticas, y la migración leucocitaria hacia dentro del lugar de la inflamación. La inflamación corresponde a niveles acrecentados de mediadores celulares proinflamatorios, o de sustancias que son liberadas desde las células, por ejemplo, como resultado de la interacción de un antígeno con un anticuerpo o por la acción del antígeno con un linfocito sensibilizado.

En diversas formas de realización, la aplicación o puesta en contacto se realiza mediante enjuague, recubrimiento, cepillado o estratificación, para lo cual se utilizan los materiales de tocador adecuados. En algunas formas de realización, la puesta en contacto también incluye el contacto incidental durante la comida o masticación. En diversas formas de realización, la aplicación de una composición comprende el uso de un dispositivo de aplicación que ayuda a mantener el tiempo de contacto del ingrediente activo antiinflamatorio que comprende extracto de magnolia con el tejido deseado durante un tiempo suficiente para permitir la inhibición farmacológica de la elevada producción de uno o varios mediadores inflamatorios, tales como PGE_2 y $\text{TNF-}\alpha$.

En determinadas formas de realización, una composición oral no es deglutida intencionalmente, sino que al contrario se la retiene en la cavidad oral durante un tiempo suficiente para llevar a cabo la utilidad prevista. En otras formas de realización, particularmente aquellas en las que la composición oral se provee en un producto de uso animal, tal como un alimento para mascotas, suplemento de alimento para mascotas (por ejemplo una golosina para animales), o un juguete masticable, es posible ingerir la composición oral en pequeñas concentraciones que no son dañinas para el animal. Es preferible que los materiales y composiciones específicos a ser utilizados en esta invención sean aceptables desde el punto farmacéutico o cosmético.

Algunas formas de realización proveen una composición oral que comprende: de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10% en peso de propilenglicol; de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5% en peso de uno

o varios ingredientes activos hallados en el extracto de magnolia o un análogo sintético de ellos; y un vehículo oralmente aceptable.

Algunas formas de realización proveen una composición en la cual por lo menos uno del uno o varios ingredientes activos es tetrahidromagnolol. En algunas formas de realización, por lo menos uno del uno o varios ingredientes activos es tetrahidrohonokiol. En otras formas de realización, por lo menos uno del uno o varios ingredientes activos es 5,5'-di-n-butil-bifenil-2,2'-diol.

Algunas formas de realización proveen un método para tratar una enfermedad o condición de la cavidad oral, que comprende: proveer una composición que comprende de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10% en peso de propilenglicol; de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5% en peso de uno o varios ingredientes activos hallados en el extracto de magnolia o uno de sus análogos sintéticos; y un vehículo oralmente aceptable; y aplicar la composición a la cavidad de un sujeto que lo necesite.

En algunas formas de realización, la enfermedad o condición de la cavidad oral incluye una enfermedad o condición de los dientes, mucosa oral, encías o lengua. Dichas enfermedades o condiciones incluyen caries, gingivitis, periodontitis, y condiciones cosméticas tales como la formación de color amarillo en los dientes y la halitosis.

La invención se describe seguidamente con mayor detenimiento mediante ejemplos específicos. Se presentan los siguientes ejemplos a título de ilustración, y de ninguna manera tienen por objeto limitar los alcances de la invención. La persona con pericia en la especialidad reconocerá fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse de manera de obtener esencialmente los mismos resultados.

EJEMPLOS

Las composiciones orales que tienen los ingredientes enumerados en las tablas siguientes pueden prepararse mediante el método siguiente. Se dispersa fluoruro de sodio y cualquier otra sal en agua. Los humectantes, por ejemplo glicerina y sorbitol, se añaden a la mezcla en un mezclador convencional bajo agitación. La mezcla resultante se agita hasta que se forma una fase homogénea de gel. Se añade un pigmento tal como TiO_2 se añade a la fase de gel y cualquier ácido o base (por ejemplo, NaOH) necesarios para ajustar el pH a 6 a 7. A continuación se añaden agentes espesantes orgánicos, carragenina y CMC. Estos ingredientes se mezclan hasta obtener una fase homogénea. La mezcla se

transfiere entonces a un mezclador de vacío de alta velocidad, en la que se añaden abrasivos sílice y el espesante de sílice. La mezcla se mezcla a continuación a alta velocidad durante de 5 a 30 minutos, bajo un vacío de aproximadamente 20 a 50 mm de Hg, con preferencia de alrededor de 30 mm de Hg. Se pesa el aceite saborizante, y se añaden los extractos de magnolia o sus ingredientes activos al aceite saborizante. El aceite saborizante y las sustancias activas de magnolia son añadidos a la mezcla. Finalmente se añaden los tensioactivos tales como el lauril sulfato de sodio (SLS). El producto resultante es una producto pasta o gel, solubilizado, estable, eficaz, homogéneo, semisólido que se puede extruir.

Ejemplo 1

En la Tabla 1 se muestra una composición oral solubilizada y eficaz que contiene propilenglicol y tetrahidrohonokiol, uno de los ingredientes activos hallados en el extracto de magnolia.

Tabla 1

Ingrediente	Cantidad (%)
Agua purificada	29
Sorbitol	19,45
Glicerina	20
CMC-12 de sodio tipo USP	1,1
Carragenina iota	0,4
Sacarina de sodio -USP	0,3
Fluoruro de sodio	0,24
Zeodent-115	8,5
Zeodent-165	3
Sylodent XWA650	10
Dióxido de titanio	0,5
Laurilsulfato sódico en polvo -NF	1,5
Saborizante	1
Propilenglicol	4,5
Tetrahidrohonokiol	0,5
Total	100

Ejemplo 2

En la Tabla 2 se muestra una composición oral solubilizada y eficaz que contiene propilenglicol y 5,5'-di-n-butil-bifenil-2,2'-diol, un análogo estructural de magnolol, uno de los ingredientes activos que se encuentran en el extracto de magnolia.

Tabla 2

Ingrediente	Cantidad (%)
Agua purificada	29
Sorbitol	19,45
Glicerina	20
CMC-12 de sodio tipo USP	1,1
Carragenina iota	0,4
Sacarina de sodio -USP	0,3
Fluoruro de sodio	0,24
Zeodent-115	8,5
Zeodent-165	3
Sylodent XWA650	10
Dióxido de titanio	0,5
Laurilsulfato sódico en polvo - NF	1,5
Saborizante	1
Propilenglicol	4,5
5,5'-di-n-butil-bifenil-2,2'-diol	0,5
Total	100

Ejemplo 3

En la Tabla 3 se muestra una composición oral solubilizada y eficaz que contiene propilenglicol y honokiol sintético, uno de los ingredientes activos que se encuentran en el extracto de magnolia.

Tabla 3

Ingrediente	Cantidad (%)
Agua purificada	32,51

Sorbitol	19,45
Glicerina	20
CMC–12 de sodio tipo USP	1,1
Carragenina iota	0,4
Sacarina de sodio –USP	0,3
Fluoruro de sodio	0,24
Zeodent–115	8,5
Zeodent–165	3
Zeodent–105	10
Dióxido de titanio	0,5
Laurilsulfato sódico en polvo – NF	1,5
Saborizante	1
Propilenglicol	1
Honokiol sintético	0,5
Total	100

Ejemplo 4

En la Tabla 4 se muestra una composición oral solubilizada y eficaz que contiene propilenglicol y honokiol natural, uno de los ingredientes activos que se encuentran en el extracto de magnolia

Tabla 4

Ingrediente	Cantidad (%)
Agua purificada	33,96
Sorbitol	20
Glicerina	20
CMC–12 de sodio tipo USP	1,1
Carragenina iota	0,4
Sacarina de sodio –USP	0,3
Fluoruro de sodio	0,24

Zeodent–115	7,5
Zeodent–165	3
Sylodent XWA 650	9
Dióxido de titanio	0,5
Laurilsulfato sódico en polvo – NF	1,5
Saborizante	1
Honokiol	0,5
Propilenglicol	1
Total	100

Ejemplo 5

En la (siguiente) Tabla 5 se describen datos que demuestran el efecto del propilenglicol sobre la solubilidad del extracto de magnolia en una formulación líquida.

Tabla 5

Ingrediente		Fórmula 5A	Fórmula 5B	Fórmula 5C
Agua		41,04	40,95	40,07
Sorbitol		25,80	25,42	25,42
Glicerina		24,76	24,39	24,39
Fluoruro de sodio		0,30	0,29	0,29
Sulfato de sodio		0,62	0,61	0,61
Co–polímero Gantrez		2,80	2,75	2,75
Hidróxido de sodio		0,75	0,74	0,74
Sacarina sodio		0,38	0,37	0,37
Laurilsulfato sódico		1,87	1,84	1,82
Saborizante		1,30	1,28	1,23
Extracto de magnolia (pureza > 98%)		0,39	0,38	0,37
Propilenglicol			0,98	1,94
Total		100	100	100

		Separación de fases, capa superior cremosa	Translucida pero homogénea	Límpida y transparente
Aspecto de la fórmula				

Ejemplo 6

En la (siguiente) Tabla 6 se describen datos que demuestran el efecto del propilenglicol sobre la solubilidad del magnolol en una formulación líquida.

Tabla 6

Ingrediente		Fórmula 6A	Fórmula 6B	Fórmula 6C
Agua		39,10	39,11	37,43
Sorbitol		24,04	24,04	23,73
Glicerina		23,07	23,07	22,77
Fluoruro de sodio		0,28	0,28	0,27
Sulfato de sodio		0,58	0,58	0,57
Copolímero Gantrez		2,60	2,60	2,56
Hidróxido de sodio		0,70	0,70	0,69
Sacarina sodio		0,35	0,36	0,34
Laurilsulfato sódico		2,21	1,72	1,7
Saborizante		1,20	1,16	1,18
Magnolol		0,59	0,59	0,58
Propilenglicol		5,28	5,28	8,18
Tauranol (tensioactivo adicional)			0,51	
Total		100	100	100
Aspecto de la fórmula		Separación de fases, capa	Separación de fases, capa	Translucida pero homogénea

		superior cremosa	superior cremosa	
--	--	---------------------	---------------------	--

Ejemplo 7

En la (siguiente) Tabla 7 se describen datos que demuestran el efecto del propilenglicol sobre la solubilidad del butil magnolol en una formulación líquida.

Tabla 7

Ingrediente		Fórmula 7A	Fórmula 7B	Fórmula 7C	Fórmula 7D
Agua		40,86	40,23	39,49	38,00
Sorbitol		25,92	25,56	25,07	24,11
Glicerina		24,88	24,53	24,06	23,14
Fluoruro de sodio		0,30	0,29	0,29	0,28
Sulfato de sodio		0,63	0,62	0,6	0,58
Copolímero Gantrez		2,80	2,76	2,71	2,61
Hidróxido de sodio		0,75	0,74	0,73	0,70
Sacarina sodio		0,37	0,37	0,36	0,35
Laurilsulfato sódico		1,86	1,87	1,80	1,72
Saborizante		1,26	1,21	1,18	1,15
Butil Magnolol		0,38	0,37	0,37	0,37
Propilenglicol			1,46	3,34	7,00
Total		100	100	100	100
Aspecto de la fórmula		Muy nublada	Muy nublada	Nublada	Límpida y trans- parente

Ejemplo 8

En la (siguiente) Tabla 8 se describen datos que demuestran el efecto del propilenglicol sobre la solubilidad del propil honokiol en una formulación líquida.

Tabla 8

Ingrediente		Fórmula 8A	Fórmula 8B	Fórmula 8C	Fórmula 8D
Agua		40,86	40,26	39,46	38,00
Sorbitol		25,92	25,54	25,05	24,12
Glicerina		24,87	24,51	24,04	23,15
Fluoruro de sodio		0,30	0,29	0,29	0,28
Sulfato de sodio		0,62	0,62	0,60	0,58
Copolímero Gantrez		2,80	2,76	2,71	2,61
Hidróxido de sodio		0,75	0,74	0,73	0,7
Sacarina sodio		0,37	0,36	0,36	0,35
Laurilsulfato sódico		1,86	1,83	1,79	1,73
Saborizante		1,27	1,26	1,24	1,16
Propil Honokiol		0,38	0,37	0,38	0,35
Propilenglicol			1,46	3,35	6,97
Total		100	100	100	100
Aspecto de la fórmula		Muy nublada	Límpida y transparen te	Límpida y transparen te	Límpida y transparen te

Cada patente, solicitud de patente y publicación impresa que se mencionen en este documento de patente se incorpora en la presente en su totalidad a título de referencia.

Como comprenderían las personas con pericia en la especialidad, es posible introducir numerosos cambios y modificaciones en las formas de realización descritas en la presente, sin apartarse del espíritu de la invención. Se pretende que todas estas variaciones recaigan dentro de los alcances de la invención reivindicada.

REIVINDICACIONES

1. Una composición oral, que comprende:
de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10% en peso, de propilenglicol;
de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5% en peso de por lo menos uno o varios ingredientes activos hallados en el extracto de magnolia o de un análogo sintético del mismo, seleccionado entre: magnolol, honokiol, tetrahidromagnolol, tetrahidrohonokiol, 5,5'-di-n-butil-bifenil-2,2'-diol, isopropil magnolol, isobutil magnolol; y
un vehículo oralmente aceptable.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el propilenglicol se halla presente en una cantidad del 0,1% al 5% en peso de la composición.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la que por lo menos uno del uno o varios ingredientes activos se halla presente en una cantidad del 0,1% al 3% en peso de la composición.
4. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que por lo menos uno del uno o varios ingredientes activos es magnolol.
5. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que por lo menos uno del uno o varios ingredientes activos es honokiol.
6. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que por lo menos uno del uno o varios ingredientes activos es tetrahidromagnolol.
7. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que por lo menos uno del uno o varios ingredientes activos es tetrahidrohonokiol.

8. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que por lo menos uno del uno o varios ingredientes activos es 5,5'-di-n-butil-bifenil-2,2'-diol.

9. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que por lo menos uno del uno o varios ingredientes activos es isopropil magnolol.

10. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que por lo menos uno del uno o varios ingredientes activos es isobutil magnolol.

11. Un método para tratar o prevenir una enfermedad o condición de la cavidad oral, que comprende:

proveer una composición que comprende:

de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente al 10% en peso de propilenglicol;

de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 5% en peso de uno o varios ingredientes activos hallados en el extracto de magnolia o de un análogo sintético del mismo, seleccionado entre: magnolol, honokiol, tetrahidromagnolol, tetrahidrohonokiol, isopropil magnolol, isobutil magnolol, y 5,5'-di-n-butil-bifenil-2,2'-diol; y

un vehículo oralmente aceptable; y

aplicar la composición a la cavidad oral de un sujeto que lo necesite.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la composición se aplica diariamente durante un periodo de por lo menos una semana.

RESUMEN

En la presente se revelan métodos para reforzar la solubilidad y la entrega de uno o varios ingredientes activos que se encuentran en el extracto de magnolia, o uno de sus análogos sintéticos en una composición oral.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una composición oral que comprende:
desde alrededor de 0,05 a alrededor de 10% en peso de propilenglicol;
desde alrededor de 0,05 a alrededor de 5% en peso de al menos uno o más ingredientes activos que se encuentran en el extracto de magnolia o un análogo sintético del mismo, seleccionado de: magnolol, honokiol, tetrahidromagnolol, tetrahidrohonokiol, 5,5'-di-n-butil-bifenil-2,2'-diol, isopropil magnolol, isobutil magnolol; y
un vehículo oralmente aceptable.
2. La composición de la reivindicación 1, donde el propilenglicol está presente en una cantidad de 0,1% a 5% en peso de la composición.
3. La composición de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde al menos uno de dichos uno o más ingredientes activos está presente en una cantidad de 0,1% a 3% en peso de la composición.
4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde al menos uno de dichos uno o más ingredientes activos es magnolol.
5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde al menos uno de dichos uno o más ingredientes activos es honokiol.
6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde al menos uno de dichos uno o más ingredientes activos es tetrahidromagnolol.
7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde al menos uno de dichos uno o más ingredientes activos es tetrahidrohonokiol.
8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde al menos uno de dichos uno o más ingredientes activos es 5,5'-di-n-butil-bifenil-2,2'-diol.
9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde al menos uno de dichos uno o más ingredientes activos es isopropil magnolol.

10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde al menos uno de dichos uno o más ingredientes activos es isobutil magnolol.

11. Un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección de la cavidad bucal que comprende:

proporcionar una composición que comprende:

desde alrededor de 0,05 a alrededor de 10% en peso de propilenglicol;

desde alrededor de 0,05 a alrededor de 5% en peso de uno o más ingredientes activos que se encuentran en el extracto de magnolia o un análogo sintético del mismo, seleccionado de: magnolol, honokiol, tetrahidromagnolol, tetrahidrohonokiol, isopropil magnolol, isobutil magnolol, y 5,5'-di-n-butil-bifenil-2,2'-diol; y

un vehículo oralmente aceptable; y

aplicar la composición a la cavidad bucal de un sujeto que lo necesite.

12. El método de la reivindicación 11, donde la composición se aplica diariamente por un período de al menos una semana.

13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección de la cavidad bucal, el método comprende aplicar la composición a la cavidad bucal.

14. La composición de la reivindicación 13, donde la composición se aplica diariamente por un período de al menos una semana.

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED
Colgate-Palmolive

JUN 13 2012

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

Patent Department

To:

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

DOCKETED BY:

JUN 14 2012

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 01.06.2012

Applicant's or agent's file reference
8521-00-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2011/026017

International filing date (day/month/year)
24.02.2011

Priority date (day/month/year)
24.02.2010

Applicant
Colgate-Palmolive Company

DOCKETED
DUE DATE

Initials

Agent Request Date
(if filed)

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

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB301).

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

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

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

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



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

Authorized Officer

Marra, Emanuela

Tel. +49 89 2399-7235



PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 8521-00-WO		FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/US2011/026017	International filing date (day/month/year) 24.02.2011	Priority date (day/month/year) 24.02.2010	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K36/575			
Applicant Colgate-Palmolive Company			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>6</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).			

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2011/026017

Box No. I Basis of the report

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

Description, Pages

1-22 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 filed with telefax on 02-12-2011

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This report has been established:
- ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).
6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2011/026017

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1, 3-5, 14</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-14</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-10, 13, 14</u>
	No: Claims	<u>11, 12</u>

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Item V

V.1. The newly filed claims 1-14 (received on 02.12.2011) have been studied in detail.

Applicant essentially argues that neither **D 1** nor **D 2** would disclose the amount of any active ingredients found in the *Magnoliae* cortex/bark extract in terms of their % by weight of the composition.

The Examiner, however, respectfully disagrees.

In Table 8 on page 27 of **D 1**, the content and stability of magnolol in the extract of *Magnoliae* cortex is indicated as being 95% or more in comparison to that just after the preparation, see page 28.

In the case of the mentioned "Toothpaste" composition 3, the magnolol content is still 100.8% after 6 months.

This, however, means that the 0.40 wt. % of extract of *Magnoliae* cortex on page 11, line 30 of **D 1**, is congruent / identical with the magnolol content in the extract.

Hence, as 0.40% falls within the claimed range of about 0.05 to about 5% by weight of at least one or more active ingredients found in the *magnolia* extract, and as the 10.00 wt% propylene glycol falls within about 0.05 to about 10% by weight propylene glycol as claimed, the subject-matter of claims 1, 3-5, 11-14 is not regarded as being novel with respect to the disclosure of **D 1**.

V.2. The problem sought to be solved by the application is seen in providing an oral composition which provides improved efficiency and bioavailability of the selected active ingredients found in magnolia extract.

The solution, i.e. the claimed oral composition comprising from about 0.05 to about 10% by weight propylene glycol, from about 0.05 to about 5% by weight of at least one or more active ingredients found in *magnolia* extract or a synthetic analogue thereof, selected from magnolol, honokiol, tetrahydromagnolol, tetrahydrohonokiol, 5,5'-d-n-butyl- biphenyl-2,2'- diol, isopropyl magnolol, isobutyl magnolol, and an orally acceptable carrier, however, seems to be obvious in view of **D 3**, **D 2** and/or **D 4** for the following reasons.

Starting e.g. from **D 3** as closest prior art, this document already reports on a method of treating a mammalian subject having oral tissue inflammation, the method comprising contacting the tissue with an oral composition comprising an anti-inflammatory active ingredient consisting essentially of an extract of *magnolia* and an

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2011/026017

orally acceptable carrier, wherein the extract of *magnolia* comprises about 2% to about 95% of an active compound selected from the group consisting of magnolol, honokiol, or mixtures thereof (see claim 6), and wherein the orally acceptable carrier comprises one or more components selected from a group comprising *inter alia* humectants such as propylene glycol in an amount of about 5 to about 40%, preferably about 10 to about 30%, see [0044] of **D 3**.

In [0027] of **D 3** a simplified method of extraction is described that yields an extract containing about 5 to about 50% honokiol and about 5 to about 50% magnolol.

Furthermore, **D 2** already describes compositions for oral cleansing, breath freshening and anti-microbial benefits including Magnolia bark extract and a film forming agent and further a softening agent such as propylene glycol.

In addition, **D 4** already shows an oral composition useful for removing plaque, preventing caries and gingivitis and providing fresh breath comprising (a) a polyphenol herbal extract selected from magnolol, honokiol, tetrahydromagnolol and/ or tetrahydrohonokiol, (b) a buffer and (c) one or more aqueous carriers such as the humectant propylene glycol.

Hence, the skilled person just had to select the one specific humectant propylene glycol from the offered lists and to specify the preferred ranges of amounts of the active ingredients in order to get the claimed oral composition. The amounts, however, are considered as mere result of the routine experimental capacities of the average skilled person, and are not suited to establish inventive merits, as long as no surprising / unexpected effects, which are associated with the claimed amounts, are recognizable.

Item VIII

- The term "about" used in claims 1 and 11 renders its subject-matter unclear (Article 6 PCT).
- Moreover, in claims 1 and 11 it is not indicated, which part of the *magnolia* plant actually is the source material for the *magnolia* extract. According to page 6, [00021], "the Magnolia extract is prepared from dried *Magnolia* plant bark and can be made by extracting the bark using an appropriate solvent." Hence, this essential technical feature should be included in claims 1 and 11.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2011/026017

- Claims 11-12 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1 (iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Art. 34 (4) a) (i) PCT).

Printed: 29-05-2012

ISOREPLY

PCT/US 2011/026 017

2. Dec. 2011 13:51

Page White & Farrer

No. 3369 P. 7

Our Ref: 8521-00-WO-OC

01 December 2011

Attn: International Searching Authority
 European Patent Office
 P. B. 5818 Patentlaan 2
 NL-2280 HV Rijswijk
 Netherlands

BY FAX ONLY

Dear Sirs,

Intl. Patent Appln. No. PCT/US2011/026017
 Colgate-Palmolive Company

We refer to the Written Opinion of the International Searching Authority dated 24 May 2011 issued with regard to the above-identified application.

We lodge herewith a new set of claims to replace the claims as presently on file.

Amendments

New claim 13 has been added, reciting "a composition according to claim 1 for use in a method of treating or preventing a disease or condition of the oral cavity, the method comprising applying the composition to the oral cavity".

New claim 14 has been added, reciting "the composition of claim 13, wherein the composition is applied daily for a period of at least one week".

New claims 13 and 14 correspond to original claims 11 and 12, reformulated so as to be in the "medical use" format as required by certain patent offices in the regional or national phases.

Novelty

It is submitted that claim 1 of the present application is novel over documents D1 and D2, cited in the Written Opinion.

Claim 1 of the present application requires that the oral composition comprises: from about 0.05 to about 10 % by weight propylene glycol; from about 0.05 to about 5 % by weight of at least one or more active ingredients found in magnolia extract or a synthetic analogue thereof, selected from: magnolol, honokiol, tetrahydromagnolol, tetrahydrohonokiol, 5,5'-di-n-butyl-biphenyl-2,2'-diol, isopropyl magnolol, isobutyl magnolol; and an orally acceptable carrier.

Document D1 discloses a toothpaste composition which contains *inter alia* 0.40 wt% extract of Magnoliae cortex and 10.00 wt% propylene glycol (Composition 3 of D1). However, D1 does not disclose the amount of any active ingredients found in the Magnoliae cortex extract in terms of their % by weight of the composition, and certainly does not disclose that the composition contains about 0.05 to about 5 wt % of one or more of the active ingredients as recited in claim 1 of the present application.

Document D2 discloses oral products containing Magnolia bark extract. D2 also discloses that, when the product is a film, the film can contain a softener such as propylene glycol. However, document D2 does not disclose the amount of any active ingredients found in the Magnolia bark extract in terms of their % by weight of the compositions. There is certainly no disclosure in D2 of an oral composition which contains about 0.05 to about 5 wt % of one or more of the active ingredients as recited in claim 1 of the present application.

It is therefore submitted that claim 1 of the present application, and all claims dependent thereon, are novel over documents D1 and D2.

Inventive Step

It is also submitted that claim 1 of the present application involves an inventive step.

The technical problem which the present inventors sought to solve was how to provide an oral composition which provides improved efficiency and bioavailability of active ingredients found in magnolia extract.

Claim 1 of the present application requires that the oral composition comprises: from about 0.05 to about 10 % by weight propylene glycol; from about 0.05 to about 5 % by weight of at least one or more active ingredients found in magnolia extract or a synthetic analogue thereof, selected from: magnolol, honokiol, tetrahydromagnolol, tetrahydrohonokiol, 5,5'-di-n-butyl-biphenyl-2,2'-diol, isopropyl magnolol, isobutyl magnolol; and an orally acceptable carrier.

This solves the technical problem above in that the present inventors have found that the inclusion of the specified amount of propylene glycol in the composition increases the solubility of the specified amounts of the active ingredient(s) found in magnolia extract, thus increasing the efficacy of their delivery and improving their efficiency and bioavailability.

This solution to the technical problem is not disclosed or suggested in any of documents D1 to D4.

As discussed above, D1 does not disclose the amount of any active ingredients found in the Magnoliae cortex extract in terms of their % by weight of the composition, and certainly does not disclose that the composition contains about 0.05 to about 5 wt % of one or more of the active ingredients. There is certainly no disclosure or suggestion in D1 that the combination of about 0.05 to about 5 wt% of such active ingredients with about 0.05 to about 10 wt % propylene glycol could solve the technical problem, above.

As discussed above, document D2 also does not disclose the amount of any active ingredients found in the Magnolia bark extract in terms of their % by weight of the compositions. There is certainly no disclosure or suggestion in D2 that the combination of about 0.05 to about 5 wt % of such active ingredients with about 0.05 to about 10 wt % propylene glycol could solve the technical problem, above.

Although document D3 discloses propylene glycol as one of a long list of possible humectants for compositions containing a magnolia extract, this document does not disclose or suggest that inclusion of about 0.05 to about 10 wt % propylene glycol in a composition containing about 0.05 to about 5 % by weight of at least one or more of the active ingredients recited in claim 1 of the present application could solve the technical problem, above.

Similarly, although document D4 discloses propylene glycol as one of a long list of possible humectants for compositions comprising a polyphenol herbal extract selected from magnolol, honokiol, tetrahydromagnolol, tetrahydrohonokiol and mixtures thereof, D4 does not disclose or suggest that inclusion of about 0.05 to about 10 wt % propylene glycol in a composition containing about 0.05 to about 5 % by weight of at least one or more of the active ingredients recited in claim 1 of the present application could solve the technical problem, above.

The solution to the technical problem as provided by claim 1 of the present application is also not disclosed or suggested by document D5.

It is therefore submitted that claim 1 of the present application, and all claims dependent thereon, involve an inventive step.

Re. Section VIII

In light of the differing requirements of the various patent offices in the regional and national phases, the present applicant does not wish to comment upon the objection raised against claims 11 and 12 in the section of the Written Opinion entitled "Section VIII", and these claims are therefore maintained.

However, new claims 13 and 14 have been added, which correspond to claims 11 and 12 reformulated so as to be in the "medical use" format as acceptable in certain regional/national phase patent offices, for example the EPO.

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

Yours faithfully,


Nikhil A. Heble
Colgate-Palmolive Company

Printed: 29-05-2012

CLMSPAMD

PCT/US 2011/026 017

2. Dec. 2011 13:52

Page White & Farrer

No. 3369 P. 11

PCT/US 2011/026 017 - 02-12-2011

REPLACEMENT SHEET

Attorney Docket No.: 8521-00-WO-OC

CLAIMS

1. An oral composition comprising:
 from about 0.05 to about 10% by weight propylene glycol;
 from about 0.05 to about 5% by weight of at least one or more active ingredients
 found in magnolia extract or a synthetic analogue thereof, selected from: magnolol,
 honokiol, tetrahydromagnolol, tetrahydrohonokiol, 5,5'-di-n-butyl-biphenyl-2,2'-diol,
 isopropyl magnolol, isobutyl magnolol; and
 an orally acceptable carrier.
2. The composition of claim 1, wherein the propylene glycol is present in an amount
 from 0.1% to 5% by weight of the composition.
3. The composition of claim 1 or claim 2, wherein at least one of the one or more
 active ingredients is present in an amount from 0.1% to 3% by weight of the composition.
4. The composition of any foregoing claim, wherein at least one of the one or more
 active ingredients is magnolol.
5. The composition of any foregoing claim, wherein at least one of the one or more
 active ingredients is honokiol.
6. The composition of any foregoing claim, wherein at least one of the one or more
 active ingredients is tetrahydromagnolol.
7. The composition of any foregoing claim, wherein at least one of the one or more
 active ingredients is tetrahydrohonokiol.
8. The composition of any foregoing claim, wherein at least one of the one or more
 active ingredients is 5,5'-di-n-butyl-biphenyl-2,2'-diol.

REPLACEMENT SHEET

Attorney Docket No.: 8521-00-WO-OC

9. The composition of any foregoing claim, wherein at least one of the one or more active ingredients is isopropyl magnolol.
10. The composition of any foregoing claim, wherein at least one of the one or more active ingredients is isobutyl magnolol.
11. A method of treating or preventing a disease or condition of the oral cavity comprising:
providing a composition comprising:
from about 0.05 to about 10% by weight propylene glycol;
from about 0.05 to about 5% by weight of one or more active ingredients found in magnolia extract or a synthetic analogue thereof, selected from: magnolol, honokiol, tetrahydromagnolol, tetrahydrohonokiol, isopropyl magnolol, isobutyl magnolol, and 5,5'-di-n-butyl-biphenyl-2,2'-diol; and
an orally acceptable carrier; and
applying the composition to the oral cavity of a subject in need thereof.
12. The method of claim 11, wherein the composition is applied daily for a period of at least one week.
13. A composition according to claim 1 for use in a method of treating or preventing a disease or condition of the oral cavity, the method comprising applying the composition to the oral cavity.
14. The composition of claim 13, wherein the composition is applied daily for a period of at least one week.

FROM : BRIGARD Y CASTRO

PHONE NO. : 3802700

OCT. 29 2001 01:09PM P2

Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombró(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

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

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

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S. domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de

Firma

Nombre

VICE PRESIDENT &
ASSOCIATE GENERAL COUNSEL
TRADEMARK

I (We)

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, a Delaware corporation, of 300 Park Avenue, New York, New York 10022, U. S. A.

Heroby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

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

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

This power includes the faculty to ratify or confirm deist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S. domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in New York, N.Y.

this OCT 29 2001 day of 2001

Signature

Name

SCOTT E THOMPSON

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

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

de

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

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

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

On this OCT 29 day of of
personally appeared before me

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

of
SCOTT E THOMPSON
VICE PRESIDENT &
ASSOCIATE GENERAL COUNSEL
TRADEMARK
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

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

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

State of Delaware
under date of May 13, 1997

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

Notary Public (Seal)

ROSIE S. DIZON
Notary Public, State of New York
No. 31-494117
Qualified in New York County
Commission Expires Aug. 15, 2002

On this OCT 29 day of of
personally appeared before me

SCOTT E THOMPSON

who is(are) known to me and who I attest, executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

ROSIE S. DIZON
Notary Public, State of New York
No. 31-494117
Qualified in New York County
Commission Expires Aug. 15, 2002

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

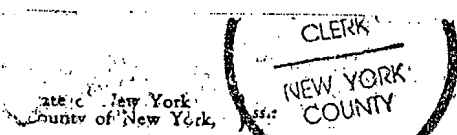
1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York
6. the 30th day of October 2001
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-9786540B
9. Seal/Stamp
10. Signature



Aqil M. Qureshi
Special Deputy Secretary of State



252373 Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal, DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

Rosie S. Dizon

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 30 2001

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

APOSTILLE

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Este documento público
2. ha sido firmado por **Norman Goodman**
3. actuando en capacidad de **Oficial del Condado**
4. lleva el sello/timbre del condado de **New York**

CERTIFICADO

5. en New York, New York
6. el 30 de Octubre de 2001
7. por Secretario de Estado Encargado Especial, Estado de New York
8. No. NYC-9786540B
9. Sello/Timbre
10. Firma
(Firma)
Aquil M. Qureshi
Secretario de Estado Encargado Especial

252373

Rosie S. Dizon

COMO TESTIGO DE LO MISMO, he fijado al presente mi firma t mi sello
oficial este

30 de Octubre de 2001

TARIFA PAGADA \$3.00

(Firma)

Oficial del Condado y Oficial de la Corte Suprema, Condado de New York

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 2ND DAY OF JULY 2012
7. BY: Andrew P Sidamon-Eristoff
State Treasurer
8. NO: A461447
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Certificate Number: 1253383310

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

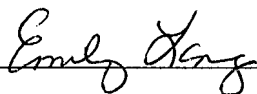
8521-00-CO-01-OC

I, Brenda Matthews, of COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, do hereby declare that the copy attached hereto is a true photocopy of the assignment of United States Patent Application Serial No. 61/307,664 filed February 24, 2010.



Brenda Matthews
Patent Administrator
Colgate-Palmolive Company

Subscribed and sworn to
Before me this 27 day
of June 2012

x 

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

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, Guofeng Xu, Lin Fei, Ravi Subramanyam, (below referred to as ASSIGNORS), residing, respectively, as set forth hereinafter, have made an invention for which application for Letters Patent of the United States was filed February 24, 2010, Provisional Serial No. 61/307,664 in the United States Patent and Trademark Office entitled "Compositions To Enhance The Solubility and Delivery Of Magnolia Actives" and

WHEREAS, Colgate-Palmolive Company, a corporation duly organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America and having its principal office and place of business at 300 Park Avenue, New York, New York 10022, and offices and place of business at 909 River Road, Piscataway, New Jersey 08855 (below referred to as "ASSIGNEE"), is desirous of obtaining the entire right, title and interest in and to the aforesaid invention and patent application and corresponding patent rights worldwide;

NOW, THEREFORE, in consideration of good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, ASSIGNOR(S), by these presents do sell, assign and transfer to ASSIGNEE, the full and exclusive right, title and interest in and to the aforesaid invention, the aforesaid United States Patent Application and all corresponding foreign patent applications, all divisional, continuation, continuation-in-part, reissue, reexamination, and any additional United States Patent applications which claim priority to the aforesaid United States application, and all Letters Patent or comparable rights issuing thereon in the United States and in all foreign countries, together with the right(s) of priority under the International Convention for the Protection of Industrial Property, Inter-American Convention Relating to Patents, Designs and Industrial Models, and any other international agreements to which the United States of America adheres, and the ASSIGNOR(S) hereby authorize and request the United States Commissioner of Patents and Trademarks and all foreign Patent Offices to issue all Letters Patent or comparable rights issuing on any application as aforesaid to ASSIGNEE, or to its successors, assigns or legal representatives;

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

ASSIGNOR(S) agree to communicate to ASSIGNEE or to its successors, assigns or legal representatives any and all facts known to them or any of them respecting said invention, and without further remuneration to testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuation, continuation-in-part, reissue and reexamination applications, make all rightful oaths and generally do all lawful acts to aid ASSIGNEE or its successors, assigns or legal representatives to obtain and enforce proper patent protection for said invention in all countries and to enhance or perfect ASSIGNEE's title in and to the invention and patent rights therein.

ASSIGNOR(S) hereby authorize attorneys for ASSIGNEE to enter on this document any applicable serial numbers and filing dates after ASSIGNOR(S)' execution of this document.

This Assignment is effective as of: February 24, 2010
(date of filing)

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 24 day of February 2010.

[Signature]
Guofeng Xu

Address: 40 Silvers Lane
Plainsboro, NJ 08536

State of New Jersey
County of Middlesex
On this 24 day of February 2010 before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

[Signature]
NOTARY PUBLIC

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

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 23 day of Feb 2010.

[Signature]
Lin Fei

Address: 91 Stillwell Road
Kendall Park, NJ 08824

State of New Jersey
County of Middlesex
On this 23 day of February 2010 before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

[Signature]
NOTARY PUBLIC

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

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 23 day of February 2010
Ravi Subramanyam
Ravi Subramanyam

Address: 18 Doyle Lane
Belle Mead, NJ 08502

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 23 day of February 2010 before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Emily Lang
NOTARY PUBLIC

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

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

APOSTILLA

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

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

Certificado

5. en Trenton, New Jersey
6. el 02 de julio de 2012
7. por Andrew P. Sidamon-Eristoff, Tesorero de Estado
8. No. A461447
9. Sello/timbre

10. Firma

(Firma)

Hay un sello que dice:

EL GRAN SELLO DEL ESTADO DE NEW JERSEY

Certificado Número: 1253383310

Verifique este sello en línea en

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

8521-00-CO-01-OC

Yo, Brenda Matthews de COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, por la presente declaro que la copia anexa es una fotocopia verdadera de la cesión de la solicitud de patente de los Estados Unidos Serial No. 61/307,664 presentada el 24 de febrero de 2010.

(firma)
Brenda Matthews
Administradora de patentes
Colgate-Palmolive Company

Suscrito y jurado ante mí este 27 de junio de 2012.

(firma)

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

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

CESIÓN

CONSIDERANDO QUE NOSOTROS, **Guofeng Xu, Lin Fei, Ravi Subramanyam** (referidos abajo como CEDENTES) residentes respectivamente como se establece mas adelante, hemos hecho una invención para la cual se presentó una solicitud para Título de Patente en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos bajo el serial provisional No. 61/307,664 el 24 de febrero de 2010, nombrando a los Cedentes como inventores, y titulada COMPOSICIONES DE HIGIENE ORAL; y

CONSIDERANDO QUE, Colgate-Palmolive Company, una corporación debidamente organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América y que tiene sus oficinas principales y lugar de operación en 300 Park Avenue, New York, New York 10022, y oficinas y sede de negocios en 909 River Road, Piscataway, New Jersey 08855 (referida abajo como el "CESIONARIO") desea obtener la totalidad del derecho, título e interés en y para la invención y solicitud de patente mencionada arriba y los correspondientes derechos de patente alrededor del mundo.

AHORA POR LO TANTO, en consideración de la consideración buena y valiosa, el recibo y la suficiencia de la cual se reconocen por medio de la presente, el (los) CEDENTE(S) por la presente vende, cede y transfiere al CESIONARIO el derecho total y exclusivo, título e interés en y para la invención arriba mencionada, la mencionada Solicitud de Patente de los Estados Unidos y todas las solicitudes de patente extranjeras correspondientes, todas las divisionales, continuaciones, continuación parcial, reemisiones, reexaminaciones y cualquier solicitud de Estados Unidos adicional, que reivindique la prioridad para la mencionada solicitud de Estados Unidos, y todos los Títulos de Patente o derechos comparables que se emitan a partir de esta en los Estados Unidos y en todos los países extranjeros, junto con el(los) derecho(s) de prioridad bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, Convención Interamericana con Relación a Patentes, Diseños y Modelos Industriales, y cualquier acuerdo internacional para el cual los Estados Unidos haga parte, y el(los) CEDENTE(S) por la presente autoriza y solicita al Comisionado de Patentes y Marcas de los Estados Unidos y todas las Oficinas de Patentes extranjeras a emitir todos los Títulos de Patentes o derechos comparables que se emitan sobre cualquier solicitud como se mencionó anteriormente al CESIONARIO, o sus sucesores, representantes legales y a quienes para tal efecto designe;

EL(LOS) CEDENTE(S), acuerda que el(los) CEDENTE(S) tiene pleno derecho para comunicar la totalidad del interés aquí cedido y que el(los) CEDENTE(S) no ha ejecutado y no ejecutará, ningún acuerdo en conflicto con el presente;

EL(LOS) CEDENTE(S) acuerda comunicar al CESIONARIO o a sus sucesores, representantes legales y a quienes para tal efecto designe, cualquiera y todos los hechos conocidos por ellos o por cualquiera de ellos respecto a dicha invención y sin remuneración adicional para testificar en cualquier proceso legal, firmar todos los papeles legales, ejecutar todas las solicitudes de divisional, continuación, continuación parcial, reemisión y reexaminación, hacer todos los juramentos correctos y en general, hacer todos los actos legales para ayudar al CESIONARIO o sus sucesores, representantes legales y a quienes para tal efecto designe, para obtener y hacer valer la protección de patente apropiada para dicha invención en todos los países y para mejorar o perfeccionar el derecho del CESIONARIO en y para la invención y derechos de patente de la misma.

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

Esta Cesión es efectiva desde: Febrero 24, 2010
(fecha de presentación)

Expediente de abogado No. 8521P-00-OC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 24 de febrero de 2010.

(firma)
GUOFENG XU
40 Silvers Lane
Plainsboro, NJ 08536

Estado de New Jersey
Condado de Middlesex

El 24 de febrero de 2010, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y Condado antes mencionados, compareció personalmente el arriba firmante, a mi saber la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

(firma)
NOTARIO PÚBLICO

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

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 23 de febrero de 2010.

(firma)
LIN FEI
91 Stillwell Road
Kendall Park, NJ 08824

Estado de New Jersey
Condado de Middlesex

El 23 de febrero de 2010, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y Condado antes mencionados, compareció personalmente el arriba firmante, a mi saber la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

(firma)
NOTARIO PÚBLICO

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

Expediente de abogado No. 8521P-00-OC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 23 de febrero de 2010.

(firma)

RAVI SUBRAMANYAM
18 Doyle Lane
Belle Mead, NJ 085202

Estado de New Jersey

Condado de Middlesex

El 23 de febrero de 2010, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y Condado antes mencionados, compareció personalmente el arriba firmante, a mi saber la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

(firma)

NOTARIO PÚBLICO

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

- / -

Bogotá D.C., Julio 05 de 2012 - 17:23:35

NI 860.047.372

27.871.000.00

\$590.000.00

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

Fecha: 2012-08-03 16:57:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

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

Julio 5 de 2012 - 17:23:41

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



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0056068

Bogotá D.C., Junio 04 de 2012 - 17:15:42

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	452419531	04/06/2012	37.622.600.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
4	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	120.000.00
				\$120.000.00
=====				

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-131457- -00000-0000

Fecha: 2012-08-03 16:57:46
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 53

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

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

, Junio 5 de 2012 - 08:11:49



No. 12-131457- -00000-0000

Fecha: 2012-08-03 16:57:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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