

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PCT
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

07-58653

54. TITULO

COMPOSICIÓN PARA EL CUIDADO BUCAL Y CONTROL DEL SARRO QUE

CONTIENE EXTRACTO DE MAGNOLIA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 8/97

A61Q 11/00

A61P 31/00

71. SOLICITANTE

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

DOMICILIO

NUEVA YORK, NUEVA YORK, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

F.M. 10-93-2009

Cecilia

AS: 104.223



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-058653- -00000-0000

Fecha: 2007-06-08 17:00:27 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: COLGATE - PALMOLIVE COMPANY

Dirección: 300 Park Avenue, New York, New York 10022,
Estados Unidos de América
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América
Lugar de Constitución: Estados Unidos de AméricaTeléfono:
E-mail

Fax:

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B - Piso 4

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)Nombre: Tao XU, Susan M. HERLES, James R. BROWN, Virginia BARNES, Rose RICHTER,
Michael PRENCIPE.Dirección: 41 Jerree Drive, East Brunswick, New Jersey 08816 (US); 135 Old Clinton Road,
Flemington, New Jersey 08822, US; 224 West Grant Avenue, Edison, New Jersey 08820, US; 2
Hook Mountain Drive, Annandale, New Jersey 08801, US; 37 Country Squire Way, Somerville,
New Jersey 08876, US; 39 Spruce Street, West Windsor, New Jersey 08550, US.
(Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/040568

Fecha 10-11-2005

Publicación Internacional No. WO 2006/065403 A1

Fecha 22-06-2006

6 Título (54): COMPOSICIÓN PARA EL CUIDADO BUCAL Y CONTROL DEL SARRO QUE CONTIENE
EXTRACTO DE MAGNOLIA

7 Clasificación Internacional (51):

8 Prioridad

SI ☒NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

10-12-2004

24-10-2005

(31) Número de Solicitud

60/635.352

11/256.789

9 Comprobante de pago No. 07-37,187

Fecha 07-06-2007

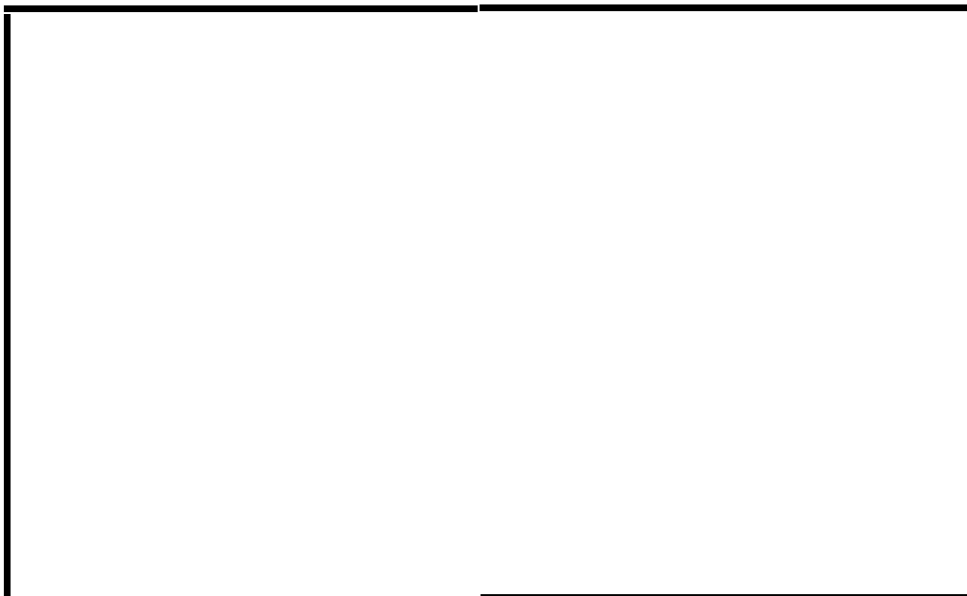
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$482.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA: 

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

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

As 104.225 2A
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-058653- -00000-0000

Fecha: 2007-06-08 17:00:27 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 37,187
FECHA : MAYO 11 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	34944483	10/05/2007	48,112,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2
54

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 June 2006 (22.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/065403 A1

(51) International Patent Classification:

A61Q 11/00 (2006.01) A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/97 (2006.01) A61K 8/24 (2006.01)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

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

(21) International Application Number:

PCT/US2005/140568

(22) International Filing Date:

10 November 2005 (10.11.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/635,352 10 December 2004 (10.12.2004) US
11/256,789 24 October 2005 (24.10.2005) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 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): XU, Tao [US/US]; 41 Jernee Drive, East Brunswick, New Jersey 08816 (US). HERLES, Susan, M. [US/US]; 135 Old Clinton Road, Flemington, New Jersey 08822 (US). BROWN, James, R. [US/US]; 224 West Grant Avenue, Edison, New Jersey 08820 (US). BARNES, Virginia [US/US]; 2 Hook Mountain Drive, Annandale, New Jersey 08801 (US). RICHTER, Rose [US/US]; 37 Country Squire Way, Somerville, New Jersey 08876 (US). PRENCIPE, Michael [US/US]; 39 Spruce Street, West Windsor, New Jersey 08550 (US).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(74) Agent: BULLOCK, Kristyne, A.; COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, 909 River Road, Piscataway, New Jersey 08855 (US).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: TAKTAR CONTROL ORAL CARE COMPOSITION CONTAINING EXTRACT OF MAGNOLIA

(57) Abstract: A stable and efficacious antiplaque, anticalculus, and antigingivitis oral composition is provided having an antibacterial ingredient comprising one or more active compounds found in an extract of magnolia combined with an anticalculus system comprising tetrasodium pyrophosphate (TSPP) about 1 to about 2.5% and sodium tripolyphosphate (STPP) about 1 to about 10%. The oral composition can be in the form of a mouth rinse or dentifrice, including toothpaste, gels, powders, as well as confectionaries, lozenges, and the like. Methods of making and using the oral composition are also provided.

WO 2006/065403 A1

6
5

TITLE OF THE INVENTION

Tartar Control Oral Care Composition Containing Extract of Magnolia

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

[0001] This application claims the benefit of United States provisional patent application serial no. 60/635,352, filed December 10, 2004, the contents of which are incorporated herein by reference.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] Dental plaque is a soft deposit which forms on the surfaces of teeth. Dental plaque is generally believed to be formed as a byproduct of bacterial growth and comprises a dense microbial layer consisting of a mass of microorganisms embedded in a polysaccharide matrix. Plaque tenaciously adheres to the surfaces of teeth, especially along irregular and rough surfaces, and is typically found at the gingival margin, in cracks in the enamel, and on the surface of built-up dental calculus.

[0003] Gingivitis is the inflammation or infection of the gums and the alveolar bones that support the teeth. Gingivitis is generally believed to be caused by bacteria in the mouth (particularly the bacteria instigated in plaque formation) and the toxins formed as byproducts from the bacteria. Periodontitis is generally believed to occur where unremoved plaque hardens into calculus (tartar) which effects the periodontal ligaments. Periodontitis is a progressively worsened state of disease as compared to gingivitis. As plaque and calculus continue to build up, the gums begin to recede from the teeth and pockets form therebetween, which ultimately may result in destruction of the bone and periodontal ligament. These reactions lead to the destruction of the supporting structure, continued infection, and potentially the subsequent loss of teeth.

[0004] The plaque formed along the tooth surfaces thus provides a locus for calculus or tartar formation. Dental calculus, or tartar, is a hard mineralized solid formed on the teeth when crystals of calcium phosphate are deposited in the pellicle and extracellular matrix of the dental plaque and become crystalline hydroxyapatite, sufficiently closely packed together for the aggregates to become resistant to deformation. Regular brushing aids in preventing a rapid build-up of these deposits, but even regular brushing is not sufficient to remove all of the calculus deposits which adhere

X
6

to the teeth. While there is no complete agreement on the route by which precipitated calcium and orthophosphate ultimately become the crystalline material called hydroxyapatite (HAP), it is generally agreed that at higher saturations (above the critical saturation limit) the precursor to crystalline HAP is an amorphous or microcrystalline calcium phosphate. "Amorphous calcium phosphate" although related to hydroxyapatite differs from it in atomic structure, particle morphology, and stoichiometry. Agents which effectively interfere with crystalline growth of HAP will be effective as anticalculus agents. One suggested mechanism by which many anticalculus agents inhibit calculus formation involves an increase of the activation energy barrier thus inhibiting the transformation of precursor amorphous calcium phosphate to HAP. Studies have shown that there is a good correlation between the ability of a compound to prevent HAP crystalline growth *in vitro* and its ability to prevent calcification *in vivo*, provided that the compound is stable in and inert to other components in an oral care composition and to saliva in the oral cavity.

[0005] Thus, it is desirable to have an oral care composition that combats plaque by antibacterial activity and further controls and prevents calculus formation. It is difficult to predict the antiplaque efficacy of antibacterial compounds when incorporated in a delivery vehicle and particularly in oral compositions having other active ingredients, such as tartar control agents. For example, cationic antibacterial compounds such as chlorhexidine, benzothonium chloride and cetyl pyridinium chloride, and nonionic antibacterial compounds such as halogenated hydroxydiphenyl ethers, including Triclosan, have generally been found to be ineffective when anionic surfactants or anionic active ingredients (tartar control phosphates, for example) are included in the composition. There is often a negative interaction between an antibacterial agent with other active ingredients or other components in a delivery vehicle of an oral care composition that reduces the effective performance of such oral compositions, including toothpaste and mouthrinses. This is especially true for many tartar control systems, because generally they are anionic compounds, and have a propensity to negatively interact with antibacterial agents, which reduces the efficacy and/or bioavailability of the antibacterial and/or anticalculus active ingredients.

8
7

[0006] Notwithstanding the efficacy of certain antibacterial agents, there is a continuing interest in the oral care field for oral care compositions which improve the treatment of both plaque and tartar formation. Thus, there is a need for a highly effective antibacterial, antiplaque and anticalculus oral care composition to prevent or diminish oral care diseases, without suffering from negative interaction between the ingredients.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

[0007] The present invention generally relates to an antiplaque and anticalculus oral care composition containing a stable and efficacious combination of an antibacterial agent comprising an extract of *Magnolia officinalis* and an anticalculus system.

[0008] In an embodiment of the present invention, a stable antiplaque, anticalculus, and antigingivitis oral composition is provided comprising a safe and effective amount of an antibacterial ingredient comprising at least one active compound from an extract of magnolia, as well as a safe and effective amount of an anticalculus system comprising tetrasodium pyrophosphate (TSPP) and sodium tripolyphosphate (STPP). The TSPP is present about 0.5 to about 2.5% and the STPP is present about 1 to about 10% based on the total weight of the composition. The oral composition also comprises an orally acceptable carrier.

[0009] In another embodiment of the present invention, the oral composition is stable and efficacious as an antiplaque, anticalculus, and antigingivitis oral composition, and comprises a safe and effective amount of an antibacterial ingredient comprising at least one active compound from an extract of magnolia at a concentration of about 0.001 to about 10% of the composition. The oral composition also comprises a safe and effective amount of an anticalculus system consisting essentially of tetrasodium pyrophosphate (TSPP), sodium tripolyphosphate (STPP), and a copolymer of maleic anhydride and methyl vinyl ether. The TSPP is present about 0.5 to about 2.5%, the STPP is present about 1 to about 10%, and the copolymer is present at a concentration of about 0.5 to about 1.5% based on the total weight of the composition. The oral composition comprises an orally acceptable carrier.

[0010] In an embodiment of the present invention, a method of treating plaque and calculus on an oral surface of a mammalian subject is provided, where the method

8 9
;

comprises preparing an oral care composition comprising an orally acceptable carrier; a safe and effective amount of an antibacterial ingredient comprising at least one active compound from an extract of magnolia; a safe and effective amount of an anticalculus system comprising tetrasodium pyrophosphate (TSPP) and sodium tripolyphosphate (STPP). The TSPP is present about 0.5 to about 2.5% and the STPP is present about 1 to about 10% based on the total weight of the composition. The method comprises contacting the oral care composition with the oral surface to thereby reduce both plaque formation and calculus formation.

[0011] In another embodiment, a stable antiplaque, anticalculus, and antigingivitis oral composition comprises a safe and effective amount of an antibacterial ingredient comprising at least one active compound from an extract of magnolia. The oral composition also comprises a safe and effective amount of an anticalculus system comprising tetrasodium pyrophosphate (TSPP) and sodium tripolyphosphate (STPP). A ratio of TSPP to STPP ranges about 1:2 to about 1:4 in the anticalculus system. The oral composition also comprises an orally acceptable carrier.

[0012] It has been discovered that compositions and methods of this invention afford advantages over antibacterial and antiplaque compositions among those known in the art. Such advantages include providing an oral care composition that is stable and highly effective both as an antibacterial/antiplaque treatment as well as an anticalculus treatment for preventing and/or ameliorating gingivitis and/or periodontitis. Further, the oral composition comprises an antibacterial active ingredient that is natural and derived from a botanical source. Further uses, benefits and embodiments of the present invention are apparent from the description set forth herein.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0013] The present invention provides a highly effective oral composition for both preventing plaque and tartar formation on the surfaces of teeth in the oral cavity, which promotes overall oral and system health, including preventing one or more of gingivitis, periodontitis, and halitosis.

[0014] The compositions of the present invention comprise at least one active compound found in an extract of magnolia. As referred to here, such an "extract" of magnolia is an extract from dried cortex, or bark, of a plant from the Magnoliaceae

10
A

family, such as *Magnolia officinalis*, (hereinafter "magnolia") or a synthetic or semi-synthetic equivalent of such an extract or an active component thereof. In certain embodiments of the present invention, the antibacterial ingredient in the active composition comprises one or more active compounds that have been isolated from an extract of magnolia. In other embodiments, the antibacterial ingredient comprises an extract of magnolia. Preferably, extracts of Magnolia Cortex (the bark of *Magnolia officinalis*) contain active compounds including: magnolol, honokiol, tetrahydromagnolol, and tetrahydrohonokiol, which have demonstrated bactericidal properties against representative oral bacteria *S. mutans*, *F. nucleatum*, *V. parvula*, *A. naslundii*, *P. gingivitis* in the *in vitro* test Minimal Inhibitory Concentration (MIC). It should be noted that any plant from the Magnoliaceae family is suitable for the present invention and may be used in alternate embodiments, preferably such that the extract comprises an antimicrobially effective concentration of a compound selected from the group consisting of magnolol, honokiol, tetrahydromagnolol, tetrahydrohonokiol, and mixtures thereof.

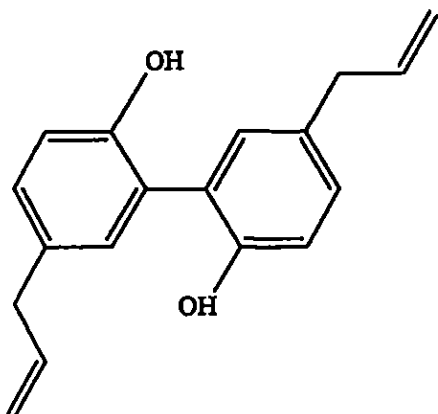
[0015] As used herein, "extracting" or "extraction" of a solid or liquid material means contacting the material with an appropriate material, such as a solvent to remove the substance(s) desired to be extracted from the material. Such an extraction may be carried out by conventional means known to one of skill in the art, for example, by using an extraction apparatus, such as a Soxhlet apparatus, which retains the solid material in a holder and allows the solvent to flow through the material; or by blending the solvent and material together and then separating the liquid and solid phases or two immiscible liquid phases, such as by filtration or by settling and decanting.

[0016] In one embodiment of the present invention, the magnolia extract is isolated by supercritical fluid extraction (SFE) using carbon dioxide (CO₂).

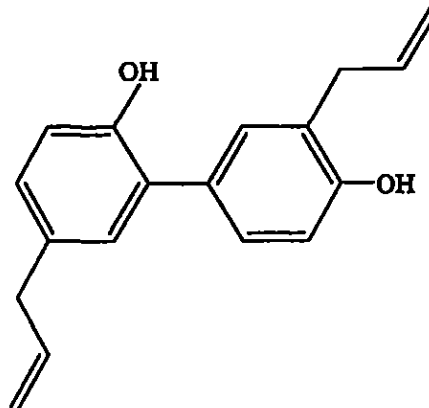
[0017] In various embodiments, it is preferred that the active antibacterial ingredient comprises either magnolol, honokiol, or both. Magnolol and honokiol are non-ionic hydroxybiphenyl compounds, the structures of which are represented as follows:

H
P

Magnolol



Honokiol



Additionally, tetrahydromagnolol and tetrahydrohonokiol are hydrogenated analogs of magnolol and honokiol often found in relatively small concentrations in the extracts of magnolia, and as such may be included in the antibacterial ingredient.

[0018] In various embodiments of the present invention, the oral care composition shall include a safe and effective amount of at least once active compound from the magnolia extract. Accordingly, the amount of compound is to have the desired therapeutic or prophylactic effect in the human or lower animal subject to whom the active is administered, without undue adverse side effects (such as toxicity, irritation, or allergic response), commensurate with a reasonable benefit/risk ratio when used in the manner of this invention. The specific safe and effective amount of the compound will vary with such factors as the particular condition being treated, the physical condition of the subject, the nature of concurrent therapy (if any), the specific compound used, the specific dosage form, the carrier employed, and the desired dosage regimen.

[0019] Additionally, the concentration the compound from a magnolia extract in the oral care composition will vary depending on delivery form, dosage regimen, end benefits, pathology, and/or the individual therapeutic requirements of the subject(s) to whom it is admitted depends upon the relative concentration of the active compounds in the extract, and as such, it is contemplated that the amount of magnolia extract present may vary as recognized by one of skill in the art. Additionally, the concentration of the active ingredients is typically dependent upon the form of the oral composition. For

12
11

example, mouthrinses typically have a relatively low concentration of an active ingredient, as where dentifrices, gels, or toothpowders have a higher concentration to achieve the same delivered dosage based on ease of dispersion. Likewise, confectionary compositions typically have a relatively high concentration of active ingredient to enable sufficient dispersion as they dissolve or are masticated.

[0020] In various embodiments of the present invention, active compound(s) from magnolia is present in the oral care composition in a concentration of about 0.001 to about 10% by weight. In one embodiment, it is present in the oral care composition in a concentration of about 0.01 to about 3%. In other embodiments, it is present at less than 1%, for example the extract is at a concentration of about 0.01 to about 1%. In one preferred embodiment, the compound is present in the oral care composition at a concentration of about 0.3%.

[0021] In certain embodiments of the present invention, additional antibacterial ingredients may be included in the oral care compositions. If added, the antibacterial active ingredients it is desirable that the additive does not substantially detract from the efficacy and bioavailability of the tartar control agents or the active compound of the extract. Preferably, the additional antibacterial active ingredients are nonionic.

[0022] Suitable additional antibacterial agents for use in the present invention include other known antibacterial botanical extracts or active compounds isolated from such extracts, such as those isolated from green or oolong tea, gold thread, cranberry and other *Ericaceae* family plants, honeysuckle, grape seed, myrobalan, rosemary, east Indian walnut, neem, niruri, pine bark, compounds from *camellia sinensis*, catechin, epocatechin, epigallocatechin, epicatechin gallate, gallocatechin, epigallocatechin, extracts from the plant families *Annonaceae*, *Berberidaceae*, *Menispermaceae*, *Papaveraceae*, *Ranunculaceae*, *Rutaceae*, *Zingiberaceae*, *Nadina*, *Mahonia*, *Thalictrum* spp, berberine, *Lonicera ceprifolium* extracts, chlorogenic acid, lutenolin flavanoids. Other suitable additional antibacterial agents include compounds from the *Ericaceae*, such as those disclosed in U.S. Patent No. 5,980,869, the contents of which are incorporated herein by reference. In certain embodiments, extracts from plants in the *Vaccinium* genus are useful as adding antibacterial active agents, such as cranberry (*Vaccinium macrocarpon*).

B
12

[0023] Extracts suitable for use in the present invention can be obtained from any part of the plant including the leaf, stem, bark, pulp, seed, flesh, juice, root and mixtures thereof. It is preferred that the extract is obtained from the leaf, pulp and seed, more preferably from the leaf, flower or bark.

[0024] In various embodiments of the present invention, the oral composition comprises an anticalculus system that prevents calculus formation on the surface of the teeth in a subject. One type of useful anticalculus ingredient is a linear molecularly dehydrated polyphosphate salt. Polyphosphate salts are generally employed in the form of their wholly or partially neutralized water soluble alkali metal (e.g., potassium, sodium or ammonium salts, and any mixtures thereof).

[0025] The present invention includes an effective combination of anticalculus ingredients comprising polyphosphate compounds. In particular, a first preferred active anticalculus ingredient is sodium tripolyphosphate (STPP). A second preferred active anticalculus ingredient is tetrasodium pyrophosphate (TSPP). In various embodiments, the combination of the STPP and TSPP increases the effectiveness of the anticalculus system, without a concomitant increase in required dosage level or rate of administration, so that lower quantities of overall tartar control system can be administered, yet still achieve the desired therapeutic effect. In certain embodiments of the present invention, the ratio of the first anticalculus active ingredient, tetrasodium pyrophosphate, to the second anticalculus active ingredient, ranges about 1:2 to about 1:4. In one preferred embodiment of the present invention, the first anticalculus active ingredient, tetrasodium pyrophosphate, is present in the oral care composition about 1 to about 2.5% and the second anticalculus active ingredient, sodium tripolyphosphate is present about 1 to about 10%. However, as discussed in the context of the magnolia extract above, such concentrations of active ingredients may vary based upon the form of the oral composition, where they are generally higher for confectionaries and dentifrices and generally lower for mouth washes or rinses.

[0026] In another embodiment of the present invention, the ratio of the first anticalculus active ingredient, tetrasodium pyrophosphate, to the second anticalculus active ingredient, ranges about 1:3 to about 1:4. In an embodiment, the first anticalculus active ingredient, TSPP is present about 1 to about 2.5% and the second anticalculus

27
13

active ingredient, STPP is present about 3 to about 7%. In another embodiment, the ratio of TSPP to STPP is about 2:3. For example, the anticalculus system comprises the first anticalculus active ingredient TSPP present at about 2% and the second anticalculus active ingredient STPP present at about 3% of the oral care composition.

[0027] Various embodiments of the present invention include an anticalculus system that further comprises a synthetic anionic linear polycarboxylate polymer. The anionic linear polycarboxylate is generally synthesized by using an olefinically or ethylenically unsaturated carboxylic acid that contains an activated carbon-to-carbon olefinic double bond and at least one carboxyl group. The acid contains an olefinic double bond which readily functions in polymerization because of its presence in the monomer molecule either in the alpha-beta position with respect to a carboxyl group or as part of a terminal methylene grouping. Illustrative of such acids are acrylic, methacrylic, ethacrylic, alpha-chloroacrylic, crotonic, beta-acryloxy propionic, sorbic, alpha-chlorsorbic, cinnamic, beta-styrylacrylic, muconic, itaconic, citraconic, mesaconic, glutaconic, aconitic, alpha-phenylacrylic, 2-benzyl acrylic, 2-cyclohexylacrylic, angelic, umbellic, fumaric, maleic acids and anhydrides. Other olefinic monomers copolymerizable with such carboxylic monomers include vinyl acetate, vinyl chloride, dimethyl maleate and the like. The synthetic anionic linear polymeric polycarboxylate component is mainly a hydrocarbon with optional halogen and O-containing substituents and linkages as present in for example ester, ether and OH groups. The copolymers preferably contain sufficient carboxylic salt groups for water-solubility. The terms "synthetic" and "linear" do not include known thickening or gelling agents comprising carboxymethylcellulose and other derivatives of cellulose and natural gums, nor Carbopols having reduced solubility due to cross-linkages. Also excluded are the zinc, magnesium and similar metal complexes of these polymeric polycarboxylates.

[0028] Preferred are 1:4 to 4:1 copolymers of maleic anhydride or acid with another polymerizable ethylenically unsaturated monomer, preferably methyl vinyl ether (methoxyethylene) having a molecular weight (M.W.) of about 30,000 to about 1,000,000. These copolymers are commercially available, for example as Gantrez AN-139 (M.W. 1,000,000), AN-119 (M.W. 200,000) and S-97 Solution (M.W. 1,500,000), from ISP Corporation.

25
14

[0029] Thus, in certain embodiments of the present invention, the anticalculus system further comprises a synthetic anionic polycarboxylate polymer, in addition to the tetrasodium pyrophosphate and the sodium tripolyphosphate. In one embodiment, the synthetic anionic polycarboxylate is present about 0.1 to about 5%. In another embodiment, the synthetic anionic polycarboxylate is present about 0.5 to about 1.5%, most preferably at about 1% of the oral care composition. In one embodiment according to the present invention, the anticalculus system comprises a copolymer of maleic anhydride and methyl vinyl ether, such as for example, the Gantrez S-97 product discussed above.

[0030] Thus, in some embodiments, the oral composition comprises a ratio of the first anticalculus active ingredient, TSPP to the second anticalculus active ingredient STPP to the synthetic anionic polycarboxylate, which ranges about 5:10:1 to about 5:20:10 (or 1:4:2). In one embodiment, the anticalculus system of the oral care composition comprises TSPP at about 1%, STPP at about 7%, and a copolymer of maleic anhydride and methyl vinyl ether at about 1% (or a ratio of 1:7:1). In certain embodiments of the present invention, the anticalculus system may exclude other tartar control active ingredients, and may consist essentially of: tetrasodium pyrophosphate (TSPP) and sodium tripolyphosphate (STPP), and a copolymer of maleic anhydride and methyl vinyl ether. In another embodiment, the anticalculus system consists essentially of a ratio of TSPP to STPP to a copolymer of maleic anhydride and methyl vinyl ether about 1:2:1 to about 2:7:1. For example, in one embodiment, the anticalculus system consists essentially of TSPP present at about 0.5 to about 2.5%, STPP present at about 1 to about 10%, and a copolymer of maleic anhydride and methyl vinyl ether present at about 0.5 to about 1.5%

[0031] In various embodiments, the composition includes a carrier. The carrier may comprise a water-phase. As recognized by one of skill in the art, the oral compositions of the present invention optionally include other materials, such as for example, anticaries agents, desensitizing agents, viscosity modifiers, diluents, surface active agents, such as surfactants, emulsifiers, and foam modulators, pH modifying agents, abrasives, humectants, mouth feel agents, sweetening agents, flavor agents, colorants, preservatives and combinations thereof. It is understood that while general

CP
15

attributes of each of the above categories of materials may differ, there may be some common attributes and any given material may serve multiple purposes within two or more of such categories of materials. Preferably, such carrier materials are selected for compatibility with the antibacterial magnolia active ingredient and the anticalculus tartar control system, as well as with other ingredients of the composition.

[0032] The term "mouthrinse" in the present invention refers to oral compositions that are substantially liquid in character, such as a mouth wash, spray, or rinse. In such a preparation the orally acceptable carrier typically has an aqueous phase comprising a water and alcohol mixture. Further, in various embodiments, the oral carrier has a humectant and surfactant as described below. Generally, the weight ratio of water to alcohol is in the range of about 1:1 to about 20:1, preferably about 3:1 to 10:1, and more preferably about 4:1 to about 6:1. The total amount of water-alcohol mixture in this type of preparation is typically in the range of about 70 to about 99.9% of the preparation. In various embodiments, the alcohol is typically ethanol or isopropanol.

[0033] The pH of such liquid and other preparations of the invention is generally in the range of about 4.5 to about 9. The pH can be controlled with acid (e.g. citric acid or benzoic acid) or base (e.g., sodium hydroxide) or buffered (with sodium citrate, benzoate, carbonate, or bicarbonate, disodium hydrogen phosphate, or sodium dihydrogen phosphate, for example).

[0034] In various embodiments, the aqueous oral composition (e.g., mouthrinse) contains a humectant. The humectant is generally a mixture of humectants, such as glycerin and sorbitol, and a polyhydric alcohol such as propylene glycol, butylene glycol, hexylene glycol, polyethylene glycol. The humectant content is in the range of about 5 to about 40% and preferably about 10 to about 30%. Surfactants useful in the present embodiment include anionic, nonionic, and zwitterionic surfactants. The surfactant is present in the aqueous oral compositions of the present invention range about 0.1% to about 5% preferably about 0.6% to about 2.0%.

[0035] The term "confectionery composition" as used herein includes chewing gums, and orally soluble tablets, beads and lozenges. Saliva dissolves the lozenge or chewable gum product, and promotes prolonged contact with oral surfaces so that the delivery of the antibacterial agent and the anticalculus system in a lozenge tablet,

13
16

bead or chewing gum form ensures that an adequate dosage of the active ingredients are delivered to the oral surface when the product is used.

[0036] In the present embodiment, the orally acceptable carrier is in the form of a lozenge, bead, tablet or chewing gum or other similar solid delivery system. Such delivery systems are well known to one of skill the art, and generally entail stirring the active antibacterial and anticalculus agents into a warm base with flavor, and non-cariogenic sweeteners.

[0037] The orally acceptable vehicle or carrier in a lozenge bead or tablet is a non-cariogenic, solid water-soluble polyhydric alcohol (polyol) such as mannitol, xylitol, sorbitol, malitol, hydrogenated starch hydroxylate, hydrogenated glucose, hydrogenated disaccharides or hydrogenated polysaccharides, in an amount of about 85 to about 95% of the total composition. Emulsifiers such as glycerin, and tableting lubricants, in minor amounts of about 0.1 to 5%, may be incorporated into the tablet, bead or lozenge formulation to facilitate the preparation of the tablet beads and lozenges. Suitable lubricants include vegetable oils such as coconut oil, magnesium stearate, aluminum stearate, talc and starch. Suitable noncariogenic gums include kappa carrageenan, carboxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose and the like.

[0038] The lozenge, bead or tablet may optionally be coated with a coating material such as waxes, shellac, carboxymethyl cellulose, polyethylene/maleic anhydride copolymer or kappacarrageenan to further increase the time it takes the tablet or lozenge to dissolve in the mouth. The uncoated tablet or lozenge is slow dissolving, providing a sustained release rate of active ingredients of about 3 to 5 minutes. Accordingly, the solid dose tablet, bead and lozenge compositions of this embodiment affords a relatively longer time period of contact of the teeth in the oral cavity with the antibacterial and anticalculus active ingredients of the present invention.

[0039] The chewing gum of the present invention is preferably a sugarless chewing gum containing the antibacterial and anticalculus compounds. Chewing gum formulations typically contain, in addition to, a chewing gum base, one or more plasticizing agents, at least one sweetening agent and at least one flavoring agent.

[0040] Gum base materials suitable for use in the practice of this invention are well known in the art and include natural or synthetic gum bases or mixtures thereof.

48 -
17

Representative natural gums or elastomers include chicle, natural rubber, jelutong, balata, guttapercha, lechi caspi, sorva, guttakay, crown gum, perillo, or mixtures thereof.

Representative synthetic gums or elastomers include butadiene-styrene copolymers, polyisobutylene and isobutylene-isoprene copolymers. The gum base is incorporated in the chewing gum product at a concentration of about 10 to about 40% and preferably about 20 to about 35%.

[0041] Plasticizing/softening agents commonly used in chewing gum compositions are suitable for use in this invention, including gelatin, waxes and mixtures thereof in amounts of about 0.1 to about 5%. The sweetening agent ingredient used in the practice of this invention may be selected from a wide range of materials, and include the same artificial and polyol sweeteners used for the preparation of tablets, beads and lozenges. Polyol sweeteners such as sorbitol and malitol are present in the chewing gum composition of the present invention in amounts of about 40 to about 80% and preferably about 50 to about 75%. The artificial sweetener is present in the chewing gum composition of the present invention in amounts of about 0.1 to about 2% and preferably about 0.3 to about 1%.

[0042] In certain other desirable forms of this invention, the oral composition may be a dentifrice. As referred to herein, a "dentifrice" is a composition that is intended for cleaning a hard surface within the oral cavity. Such dentifrices include toothpowder, a dental tablet, toothpaste (dental cream), or gel. In a toothpaste dentifrice, the orally acceptable carrier may comprise water and humectant typically in an amount ranging about 10% to about 80% of the oral composition.

[0043] In various embodiments of the present invention, glycerin, propylene glycol, sorbitol, polypropylene glycol and/or polyethylene glycol (e.g., 400-600) are suitable humectants/carriers. Also advantageous are liquid mixtures of water, glycerin and sorbitol. In certain embodiments where the carrier is a clear gel and where the refractive index is an important consideration, the composition comprises about 3 to about 30% of water, 0 to about 70% of glycerin and about 20-80% of sorbitol.

[0044] The oral composition may contain other conventional ingredients, such as humectants, thickeners, surface active agents, flavorants, colorants, abrasives,

SA
10

whitening agents, polishing materials, water, alcohol, active pharmaceutical agents, preservatives, and sweeteners.

[0045] In various embodiments of the present invention, water is also present in the oral composition, as referred to above. Water employed in the preparation of commercially suitable toothpastes, gels, and mouthwashes should preferably be deionized and free of organic impurities. Water generally comprises about 10% to 50%, preferably about 20% to 40%, of the toothpaste compositions herein. The water is free water which is added, plus that which is introduced with other materials for example, such as that added with sorbitol.

[0046] In various embodiments, the present invention provides a method of treating plaque and calculus on an oral surface (tooth surface) of a mammalian subject, where the method comprises first preparing an oral care composition. In certain embodiments, the oral care composition comprises an orally acceptable carrier, as well as a safe and effective amount of an antibacterial ingredient comprising an extract of magnolia. The oral care composition also comprises a safe and effective amount of an anticalculus system comprising tetrasodium pyrophosphate (TSPP) and sodium tripolyphosphate (STPP). In one embodiment, the TSPP is present about 0.5 to about 2.5% of the composition and the STPP is present about 1 to about 10% of the oral care composition. The oral care composition is contacted with the oral surface of the mammalian subject to thereby kill bacteria and reduce plaque formation, calculus formation, and reduce inflammation, in a highly efficacious manner, without any negative interaction between the anticalculus system, the antibacterial system, or the orally acceptable carrier. In various embodiments, it is preferred that the oral care composition is applied and contacted with the oral surface at least one time daily and repeated for multiple days.

[0047] Thus, in various embodiments of the present invention, a dentifrice, confectionary, or mouthwash prepared in accordance with the present invention is preferably applied regularly to an oral surface, preferably on a daily basis, at least one time daily for multiple days, but alternately every second or third day. Most preferably the oral composition is applied to the oral surfaces from 1 to 3 times daily, at a pH of



about 4.5 to about 9, generally about 5.5 to about 8, preferably about 6 to 8, for at least 2 weeks up to 8 weeks or more up to lifetime.

[0048] The oral compositions of the present invention may be prepared by suitably mixing the ingredients. For instance, in the preparation of a mouthrinse, the antibacterial active ingredient comprising magnolia extract and the anticalculus system are dispersed in a mixture of ingredients, e.g., alcohol, humectants, surfactants, and flavor. The ingredients are then mixed under vacuum for about 15-30 minutes. The resulting rinse product is then packaged. Dentifrices are prepared similarly, additional thickener and abrasives agents being included in the last step.

[0049] The antiplaque, anticalculus, and antigingivitis oral composition of this invention can be incorporated into confectionary and tropes. Such methods of forming confectionary (e.g., gum) or tropes (e.g., lozenges) are well known by one of skill in the art, and can be prepared by stirring into a warm gum base or coating the outer surface of a gum base (for example, jelutone, rubber latex, vinylite resins, *inter alia*), desirably with conventional plasticizers or softeners, sugar or other sweeteners or carbohydrates such as glucose, sorbitol and the like.

[0050] The present invention is further illustrated through the following non-limiting examples.

EXAMPLE I

[0051] A dentifrice formulation is prepared containing 0.3% solution of magnolia extract extracted with HFA-13A containing approximately 15% honokiol and 37% magnolol and a tartar control system containing tetrasodium pyrophosphate (TSPP), sodium tripolyphosphate (STPP) and a copolymer of maleic anhydride and methyl vinyl ether (GANTREZ® S97 liquid). Specifically, a dentifrice composition having the ingredients listed in Table I is prepared by the following method. The humectants e.g., glycerin and sorbitol, are dispersed in water in a conventional mixer under agitation. The flavor oil is weighed out and magnolia is then added to the flavor oil. The flavor oil and magnolia mixture is added with sodium lauryl sulfate (SLS) into the mixer. Then organic thickeners, such as carageenan, any salts, such as sodium fluoride anticaries agents, and the anticalculus active ingredient system of tetrasodium pyrophosphate (TSPP), sodium tripolyphosphate (STPP) and GANTREZ® liquid; as well as sweeteners (saccharin) are

21
20

added. The resultant mixture is agitated until a homogeneous gel phase is formed. A pigment such as TiO₂ is added into the gel phase, and any acid or base (*e.g.*, NaOH) required to adjust the pH to 6 to 7. These ingredients are mixed until a homogeneous phase is obtained. The mixture is then transferred to a high-speed vacuum mixer; where silica abrasive SYLODENT® XWA 650 and silica thickener ZEODENT® 165 are added. The mixture is then mixed at high speed for from 5 to 30 minutes, under vacuum of about 20 to 50 mm of Hg, preferably about 30 mm Hg. The resultant product is a homogeneous, semi-solid, extrudable paste or gel product.

TABLE I	
Ingredient	Weight%
Magnolia Cortex Extract	0.3
TSPP	1.0
STPP	7.0
GANTREZ® S97- liquid solution (13% in H ₂ O)	7.7
Sorbitol (70% in H ₂ O)	26.7
Glycerin	12.0
Sodium fluoride	0.3
Sodium saccharin	0.5
Sodium hydroxide (50% in H ₂ O)	2.0
CMC 2000S	0.8
Carrageenan (LB 9505)	0.4
SYLODENT® 783	11.0
SYLODENT® XWA 650	10.0
ZEODENT® 165	3.5
Sodium lauryl sulfate (30% conc.)	4.0
TiO ₂ coated Mica	0.1
Flavor (89-332)	1.0
Blue Color Solution	0.05
Water	Q.S.

EXAMPLE II

[0052] A dentifrice formulation containing the oral composition of the present invention is formed by the method described above in Example I. However, in the present example, the anticalculus system is comprised of TSPP and STPP and no Gantrez is added to oral composition.

TABLE II	
Ingredient	Weight%
Magnolia Cortex Extract	0.3
TSPP	2.0
STPP	3.0
Sorbitol (70% in H ₂ O)	26.7
Glycerin	12.0
Sodium fluoride	0.3
Sodium saccharin	0.5
Sodium hydroxide (50% in H ₂ O)	2.0
CMC 2000S	0.8
Carrageenan (LB 9505)	0.4
SYLODENT® 783	11.0
SYLODENT® XWA 650	10.0
ZEODENT® 165	3.5
Sodium lauryl sulfate (30% conc.)	4.0
TiO ₂ coated Mica	0.1
Flavor (89-332)	1.0
Blue Color Solution	0.05
Water	Q.S.

[0053] The examples and other embodiments described herein are exemplary and not intended to be limiting in describing the full scope of compositions and methods of this invention. Equivalent changes, modifications and variations of specific embodiments, materials, compositions and methods may be made within the scope of the present invention, with substantially similar results.



CLAIMS

We claim:

1. An oral composition comprising:
 - (a) an active compound from an extract of magnolia; and
 - (b) an anticalculus system comprising tetrasodium pyrophosphate (TSPP) and sodium tripolyphosphate (STPP), wherein said TSPP is present about 0.5 to about 2.5% and said STPP is present in an amount of about 1 to about 10% by weight of the composition.
2. The oral composition according to claim 1, wherein the active compound is present at a concentration of about 0.001 to about 10%.
3. The oral composition according to claim 1, wherein the active compound is present at a concentration of about 0.01 to about 3%.
4. The oral composition according to claim 1, wherein the active compound is present at a concentration of less than about 1%.
5. The oral composition of claim 1, wherein the anticalculus system further comprises an anionic polycarboxylate.
6. The oral composition according to claim 5, wherein the anionic polycarboxylate is a copolymer of maleic anhydride and methyl vinyl ether.
7. The oral composition according to claim 1, wherein the anticalculus system comprises TSPP at about 0.5 to about 1.5%, STPP at about 6.5 to about 7.5%.
8. The oral composition according to claim 1, wherein the anticalculus system comprises TSPP at about 0.5 to about 2.5% and STPP at about 1 to about 3%.

2/21
23

9. The oral composition according to claim 1, wherein the active compound is selected from magnolol, honokiol, tetrahydromanolol, and tetrahydrohonokiol.
10. The oral composition according to claim 1, wherein the active compound is magnolol in a concentration of about 2% to about 95%.
11. An oral composition according to claim 1, wherein the active compound is magnolol in a concentration of about 5% to about 50%.
12. The oral care composition according to claim 1, wherein the oral care composition is in a form selected from the group consisting of: a mouthrinse, a confectionary, a dentifrice, and a dissolvable tablet.
13. The oral composition according to claim 1, wherein the active compound is honokiol in a concentration of about 2% to about 95%.
14. The oral composition according to claim 1, wherein the active compound is honokiol in a concentration of about 5 to about 50%.
15. The oral care composition according to claim 1, wherein the active compound is extracted from magnolia by supercritical fluid extraction.
16. A method preventing formation of plaque and tartar on an oral surface in a mammalian subject that comprises:
- (a) applying an oral care composition according to Claim 1 to the tooth surface; and
 - (b) repeating (a) for multiple days to minimize formation of plaque and tartar the oral surface.
17. A method of promoting or maintaining systemic health in a human comprising applying an effective amount of an oral care composition of claim 1 to the

28
M

oral cavity.

18. The method of claim 17, wherein the composition further comprises an anionic polycarboxylate.

19. A stable efficacious antiplaque, anticalculus, and antigingivitis oral composition comprising:

- (a) a safe and effective amount of an antibacterial ingredient comprising an extract of magnolia at a concentration of about 0.001 to about 10% of the composition;
- (b) a safe and effective amount of an anticalculus system consisting essentially of tetrasodium pyrophosphate (TSPP), sodium tripolyphosphate (STPP), and a copolymer of maleic anhydride and methyl vinyl ether, wherein said TSPP is present about 0.5 to about 2.5%, said STPP is present about 1 to about 10%, and said copolymer of maleic anhydride and methyl vinyl ether is present about 0.5 to about 1.5% based on the total weight of the composition; and
- (c) an orally acceptable carrier.

20. A method of treating plaque and calculus on an oral surface of a mammalian subject, the method comprising:

preparing an oral care composition comprising an orally acceptable carrier, a safe and effective amount of an antibacterial ingredient comprising at least one active compound from an extract of magnolia; a safe and effective amount of an anticalculus system comprising tetrasodium pyrophosphate (TSPP) and sodium tripolyphosphate (STPP), wherein said TSPP is present about 0.5 to about 2.5% and said STPP is present about 1 to about 10% based on the total weight of said composition; and contacting said oral care composition with the oral.

21. A method according to claim 20, wherein said oral care composition further comprises a copolymer of maleic anhydride and methyl vinyl ether at about 0.5 to about 1.5%.

22. A method according to claim 20, wherein said contacting of said oral care composition to the oral surface is repeated at least one time daily for multiple days.

23. A stable antiplaque, anticalculus, and antigingivitis oral composition comprising:

- (a) a safe and effective amount of an antibacterial ingredient comprising at least one active compound from an extract of magnolia;
- (b) a safe and effective amount of an anticalculus system comprising tetrasodium pyrophosphate (TSPP) and sodium tripolyphosphate (STPP), wherein a ratio of said TSPP to said STPP ranges about 1:2 to about 1:4 in said anticalculus system; and
- (c) an orally acceptable carrier.

24. An oral composition according to claim 23, wherein said at least one active compound from said magnolia extract is present in the oral composition at a concentration of about 0.001 to about 10%.

25. An oral composition according to claim 23, wherein said at least one active compound from said magnolia extract is present in the oral composition at a concentration of less than about 1%.

26. An oral composition according to claim 23, wherein said anticalculus system further comprises a copolymer of maleic anhydride and methyl vinyl ether, and a ratio of said TSPP to said STPP to said copolymer ranges about 5:10:1 to about 1:4:2 in said anticalculus system.

27. An oral composition according to claim 23, wherein said anticalculus system further comprises a copolymer of maleic anhydride and methyl vinyl ether, and a ratio of said TSPP to said STPP to said copolymer ranges about 1:2:1 to about 2:7:1 in said anticalculus system.

22
26

76

INV. A61011/00 A61K8/97 A61K8/34 A61K8/24

EPO-Internal. PAJ. WPI Data

— / —

Voyiazoglou, D

20
27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/040568

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 414 (C-635), 13 September 1989 (1989-09-13) & JP 01 151512 A (TSURUI YAKUHI KOGYO KK), 14 June 1989 (1989-06-14) abstract	1-27
A	WO 2004/000235 A (WM. WRIGLEY JR. COMPANY; MAXWELL, JAMES, ROY; GREENBERG, MICHAEL, J) 31 December 2003 (2003-12-31) claims 1,13,16	1-27

20 29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/040568

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 16,17,18,20,21,22 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

29
B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2005/040568

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6500409	B1	31-12-2002	AU 6130901 A	20-11-2001
			BR 0110717 A	18-03-2003
			CA 2413809 A1	15-11-2001
			CN 1441664 A	10-09-2003
			CN 1704114 A	07-12-2005
			EP 1280500 A2	05-02-2003
			HU 0302329 A2	28-10-2003
			JP 2003532664 T	05-11-2003
			MX PA02011056 A	10-03-2003
			PL 358547 A1	09-08-2004
			WO 0185116 A2	15-11-2001
			ZA 200209070 A	09-02-2004
WO 02091848	A	21-11-2002	NONE	
JP 10152426	A	09-06-1998	NONE	
JP 01151512	A	14-06-1989	JP 1593732 C	14-12-1990
			JP 2017524 B	20-04-1990
WO 2004000235	A	31-12-2003	AU 2003279300 A1	06-01-2004
			AU 2003279301 A1	06-01-2004
			CA 2489949 A1	31-12-2003
			CA 2493839 A1	31-12-2003
			CN 1662220 A	31-08-2005
			EP 1551367 A2	13-07-2005
			EP 1515690 A2	23-03-2005
			WO 2004000234 A2	31-12-2003

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

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
11 de Mayo de 2006 (11.05.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/065403 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61Q 11/00 (2006.01) A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/97 (2006.01) A61K 8/24 (2006.01)

(21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/US2005/040568

(22) Fecha de Presentación Internacional:
10 de Noviembre de 2005 (10.11.2005)

(25) Lenguaje de entrega: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
60/835,352 10 de Diciembre, 2004 (10.12.2004) EU
11/256,789 24 de Octubre, 2005 (24.10.2005) EU

(71) Solicitante (para todos los Estados designados
menos los Estados Unidos): COLGATE-
PALMOLIVE COMPANY [EU/EU]; 300 Park
Avenue, New York, New York 10022 (EU).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (solo para los Estados
Unidos): XU, Tao [EU/EU]; 41 Jemee Drive, East
Brunswick, NJ 08816 (EU). HERLES, Susan, M.
[EU/EU]; 135 Old Clinton Road, Flemington, NJ.
BROWN, James, R. [EU/EU]; 224 West Grant
Avenue, Edison, NJ 08820 (EU). BARNES,
Virginia [EU/EU]; 2 Hook Mountain Drive,
Annandale, NJ 08801 (EU). RICHTER, Rose
[EU/EU]; 37 Country Squire Way, Somerville, NJ
08876 (EU). PRENCIPE, Michael [EU/EU]; 39
Spruce Street, West Windsor, NJ 08550 (EU).

(74) Agente: BULLOCK, Kristyne, A; COLGATE-
PALMOLIVE COMPANY, 909 River Road, P.O.
Box 1343, Piscataway, New Jersey 08855-1343
(EU).

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

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

Declaraciones Bajo la Regla 4.17:

— según los derechos del Solicitante para solicitar y
otorgársele una patente (Regla 4.17(ii))

— según del derecho del solicitante para reclamar la
prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17(iii))

Publicado:

— con el reporte de búsqueda internacional

— antes de la expiración del tiempo límite para enmendar
las reivindicaciones y para volverse a publicar después
de la recepción de las correcciones

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a las
"Notas de guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al
comienzo de cada edición de la Gaceta del PCT.

(54) Título: COMPOSICIÓN PARA EL CUIDADO BUCAL Y CONTROL DEL SARRO QUE CONTIENE
EXTRACTO DE MAGNOLIA

(57) Resumen: Una composición oral estable, eficaz, anti-placa, anti-calculos y anti-gingivitis se proporciona con un ingrediente antibacterial que comprende uno o más compuestos activos que se encuentran en un extracto de magnolia combinados con un sistema anti-cálculo que comprende de 1 a aproximadamente 2.5% de pirofosfato de tetrasodio (TSPP) y de 1 a aproximadamente 10% de tripolifosfato de sodio. La composición oral puede ser en forma de un enjuague bucal o dentífrico, incluyendo pasta de dientes, geles, polvos y así como confectionarios, pastillas y similares. Métodos para la fabricación y uso de la composición oral también se proporcionan.

32
31

TÍTULO DE LA INVENCION
COMPOSICIÓN PARA EL CUIDADO BUCAL Y CONTROL DEL SARRO QUE CONTIENE
EXTRACTO DE MAGNOLIA

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional Estadounidense Número de Serie 60/635,352, presentada el 10 de diciembre de 2004, cuyos contenidos se incorporan a la presente como referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La placa dental es un depósito suave que se forma en las superficies de los dientes. En general se cree que la placa dental se forma como un subproducto del crecimiento bacterial y comprende una capa microbica densa de una masa de microorganismos incrustados en una matriz de polisacáridos. La placa se adhiere con firmeza a las superficies de los dientes, en especial a lo largo de superficies irregulares o rugosas, y se encuentra por lo general en el margen gingival, en grietas del esmalte, y en la superficie de cálculos dentales acumulados.

La gingivitis es la inflamación o infección de las encías y los huesos alveolares que soportan los dientes. En general se cree que la gingivitis es causada por bacterias en la boca (especialmente las bacterias fomentadas en la formación de placa) y las toxinas formadas como subproductos de las bacterias. En general se cree que la periodontitis ocurre donde la placa que no se retira se endurece formando cálculos (sarro), lo cual afecta a los ligamentos periodontales. La periodontitis es un estado progresivamente peor de la enfermedad en comparación con la gingivitis. A medida que la placa y los cálculos continúan aumentando, las encías comienzan a retroceder de los dientes y se forman bolsillos entre medio, lo cual en última instancia puede conducir a la destrucción del hueso y el ligamento periodontal. Estas reacciones conducen a la destrucción de la estructura de apoyo, a infecciones continuas y, potencialmente, a la subsiguiente pérdida de los dientes.

La placa formada a lo largo de las superficies dentales proporciona un lugar para la formación de sarro o cálculos. El cálculo dental, o sarro, es un sólido mineralizado duro formado sobre los dientes cuando se depositan cristales de fosfato de calcio en la película y la matriz extracelular de la placa dental y se convierten en hidroxiapatita cristalina, reunidos de manera suficientemente cercana de modo que son resistentes a la deformación. El cepillado en forma regular ayuda a prevenir una formación rápida de estos depósitos, pero incluso el cepillado regular no es suficiente para retirar todos los depósitos de cálculos que se adhieren a los dientes. Si bien no hay un completo acuerdo acerca de la ruta por la cual el calcio precipitado y el ortofosfato se transforman en definitiva en el material cristalino denominado hidroxiapatita (HAP), en general se acuerda que a mayores saturaciones (por encima del límite de saturación crítico) el precursor de la

33
32

HAP cristalina es un fosfato de calcio microcristalino o amorfo. Aunque el "fosfato de calcio amorfo" está relacionado con la hidroxiapatita, difiere de ella en la estructura atómica, la morfología de partícula y la estequiometría. Los agentes que interfieren de manera eficaz con el crecimiento cristalino de HAP serán eficaces como agentes anticálculos. Un mecanismo sugerido por medio del cual muchos agentes anticálculos inhiben la formación de cálculos involucra un aumento de la barrera de la energía de activación que inhiba de ese modo la transformación del fosfato de calcio amorfo precursor en HAP. Los estudios han demostrado que existe una buena correlación entre la capacidad de un compuesto para prevenir el crecimiento cristalino de HAP *in vitro* y su capacidad para prevenir la calcificación *in vivo*, siempre y cuando el compuesto esté estable en o inerte a otros componentes en una composición para el cuidado bucal y a la saliva en la cavidad oral.

Por lo tanto, es conveniente contar con una composición para el cuidado bucal que combata la placa por medio de actividad antibacteriana y que además controle y prevenga la formación de cálculos. Es difícil predecir la eficacia contra la placa de compuestos antibacterianos al incorporarlos en un vehículo de administración y en especial en composiciones orales que tienen otros ingredientes activos, tales como agentes para el control del sarro. Por ejemplo, en general se ha encontrado que los compuestos antibacterianos catiónicos, tales como clorhexidina, cloruro de benzotonio y cloruro de cetil piridinio, y los compuestos antibacterianos no iónicos, tales como éter de hidroxidifenil halogenados, incluyendo Triclosán, no son eficaces cuando se incluyen agentes tensoactivos aniónicos o ingredientes activos aniónicos (por ejemplo, fosfatos para el control del sarro) en la composición. Suele haber una interacción negativa entre un agente antibacteriano con otros ingredientes activos u otros componentes en un vehículo de administración de una composición para el cuidado bucal que reduce el desempeño eficaz de tales composiciones orales, incluyendo pastas dentales y enjuagues bucales. Esto es especialmente cierto en el caso de muchos sistemas de control del sarro, ya que en general son compuestos aniónicos, y son propensos a interactuar de manera negativa con agentes antibacterianos, lo cual reduce la eficacia y/o la biodisponibilidad de los ingredientes activos antibacterianos y/o anticálculos.

A pesar de la eficacia de determinados agentes antibacterianos, existe un continuo interés en el campo del cuidado bucal de lograr composiciones para el cuidado bucal que mejoren el tratamiento tanto de la formación de placa como de sarro. Por lo tanto, existe la necesidad de contar con una composición para el cuidado bucal antibacteriana, antiplaca y anticálculos altamente eficaz a fin de prevenir o disminuir las enfermedades bucales, sin sufrir la interacción negativa entre los ingredientes.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona en general con una composición para el cuidado bucal

34
33

antiplaca y anticálculos que contiene una combinación estable y eficaz de un agente antibacteriano que comprende un extracto de *Magnolia officinalis* y un sistema anticálculo.

En una realización de la presente invención, se proporciona una composición oral estable antiplaca, anticálculos y antigingivitis que comprende una cantidad segura y eficaz de un ingrediente antibacteriano que comprende al menos un compuesto activo de un extracto de magnolia, como también una cantidad segura y eficaz de un sistema anticálculo que comprende pirofosfato de tetrasodio (TSPP) y tripolifosfato de sodio (STPP). El TSPP está presente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2,5%, y el STPP está presente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10% en base al peso total de la composición. La composición oral también comprende un vehículo oralmente aceptable.

En otra realización de la presente invención, la composición oral es estable y eficaz como composición oral antiplaca, anticálculos y antigingivitis, y comprende una cantidad segura y eficaz de un extracto de magnolia a una concentración de aproximadamente 0,001 y aproximadamente 10% de la composición. La composición oral comprende además una cantidad segura y eficaz de un sistema anticálculo que consiste esencialmente de pirofosfato de tetrasodio (TSPP), tripolifosfato de sodio (STPP) y un copolímero de anhídrido maleico y metilvinil éter. El TSPP está presente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2,5%, el STPP está presente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10%, y el copolímero está presente en una concentración de aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,5% en base al peso total de la composición. La composición oral comprende un vehículo oralmente aceptable.

En una realización de la presente invención, se proporciona un método para tratar la placa y los cálculos en una superficie bucal de un sujeto mamífero, método que comprende preparar una composición para el cuidado bucal que comprende un vehículo oralmente aceptable; una cantidad segura y eficaz de un ingrediente antibacteriano que comprende al menos un compuesto activo de un extracto de magnolia; una cantidad segura y eficaz de un sistema anticálculo que comprende pirofosfato de tetrasodio (TSPP) y tripolifosfato de sodio (STPP). El TSPP está presente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2,5%, y el STPP está presente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10% en base al peso total de la composición. El método comprende poner en contacto la composición para el cuidado bucal con la superficie bucal a fin de reducir de ese modo tanto la formación de placa como la de cálculos.

En otra realización, una composición oral estable antiplaca, anticálculos y antigingivitis comprende una cantidad segura y eficaz de un ingrediente antibacteriano que comprende al menos un compuesto activo de un extracto de magnolia. La composición oral también comprende una cantidad segura y eficaz de un sistema anticálculo que comprende pirofosfato de tetrasodio (TSPP) y tripolifosfato de sodio (STPP). Una proporción entre TSPP y STPP está entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 1:4 en el sistema anticálculo. La composición oral

también comprende un vehículo oralmente aceptable.

Se ha descubierto que las composiciones y los métodos de esta invención ofrecen ventajas sobre composiciones antiplaca y antibacterianas conocidas en la técnica. Tales ventajas incluyen proporcionar una composición para el cuidado bucal que es estable y altamente eficaz tanto como un tratamiento antibacteriano/antiplaca como un tratamiento anticálculos para prevenir y/o mejorar la gingivitis y/o la periodontitis. Asimismo, la composición oral comprende un ingrediente activo antibacteriano que es natural y que deriva de una fuente botánica. Otros usos, beneficios y realizaciones de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción realizada en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una composición oral altamente eficaz para prevenir la formación tanto de placa como de sarro en las superficies de los dientes de la cavidad oral, lo cual promueve toda la salud oral y sistémica, incluyendo prevenir una o más de las siguientes: gingivitis, periodontitis y halitosis.

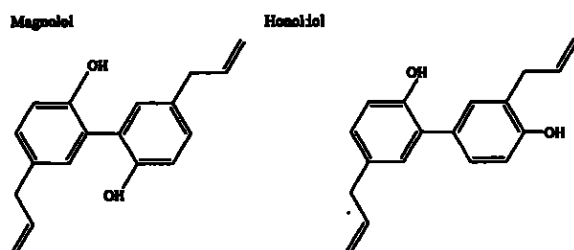
Las composiciones de la presente invención comprenden al menos un compuesto activo que se encuentra en un extracto de magnolia. Como se hace referencia en la presente, dicho "extracto" de magnolia es un extracto de la corteza seca de una planta de la familia Magnoliaceae, tal como *Magnolia officinalis* (denominada en adelante "magnolia") o un equivalente sintético o semi-sintético de dicho extracto o un componente activo del mismo. En determinadas realizaciones de la presente invención, el ingrediente antibacteriano en la composición activa comprende uno o más compuestos activos que han sido aislados de un extracto de magnolia. En otras realizaciones, el ingrediente antibacteriano comprende un extracto de magnolia. Preferentemente, los extractos de Corteza de Magnolia (la corteza de *Magnolia officinalis*) contienen compuestos activos, incluyendo magnolol, honokiol, tetrahidromagnolol y tetrahidrohonokiol, que han demostrado tener propiedades bactericidas contra las bacterias orales representativas *S. mutans*, *F. nucleatum*, *V. parvula*, *A. naslundii*, *P. gingivitis* en la prueba *in vitro* Concentración Inhibidora Mínima (MIC). Cabe destacar que cualquier planta de la familia Magnoliaceae es adecuada para la presente invención y puede utilizarse en realizaciones alternativas, preferentemente de modo tal que el extracto comprenda una concentración antimicrobicamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste de magnolol, honokiol, tetrahidromagnolol, tetrahidrohonokiol y mezclas de los mismos.

Como se utilizan en la presente, los términos "extraer" o "extracción" de un material sólido o líquido significa poner en contacto el material con un material adecuado, tal como un disolvente para retirar la sustancia(s) que se desea extraer del material. Dicha extracción puede llevarse a cabo por medios convencionales conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo, utilizando un aparato de extracción, tal como un aparato Soxhlet, que retiene el material sólido en un recipiente y

permite que el disolvente fluya a través del material; o mezclando el disolvente y el material y luego separando las fases líquidas y sólidas o dos fases líquidas inmiscibles, tal como por filtración o por asentamiento y decantación.

En una realización de la presente invención, el extracto de magnolia se aísla por medio de extracción mediante fluido supercrítico (SFE) utilizando dióxido de carbono (CO₂).

En diversas realizaciones, se prefiere que el ingrediente antibacteriano activo comprenda magnolol o honokiol, o ambos. El magnolol y el honokiol son compuestos de hidroxibifenil no iónicos, cuyas estructuras se representan de la siguiente manera:



Además, el tetrahidromagnolol y el tetrahydrohonokiol son análogos hidrogenados de magnolol y honokiol que suelen encontrarse en concentraciones relativamente pequeñas en los extractos de magnolia, y como tales pueden incluirse en el ingrediente antibacteriano.

En diversas realizaciones de la presente invención, la composición para el cuidado bucal incluirá una cantidad segura y eficaz de al menos un compuesto activo del extracto de magnolia. Por lo tanto, la cantidad de compuesto es que tenga el efecto terapéutico o profiláctico deseado en el sujeto humano o animal inferior al que se administra el activo, sin efectos secundarios adversos indebidos (tales como, toxicidad, irritación o reacción alérgica), en proporción con una relación razonable entre beneficio y riesgo al utilizarlo según esta invención. La cantidad segura y eficaz específica del compuesto variará según factores tales como la enfermedad que se esté tratando, la condición física del sujeto, la naturaleza de la terapia simultánea (si la hubiera), el compuesto específico utilizado, la forma específica de dosis, el vehículo empleado, y el régimen de dosificación deseado.

Asimismo, la concentración del compuesto de un extracto de magnolia en la composición para el cuidado bucal variará según la forma de administración, el régimen de dosificación, los beneficios finales, la patología, y/o los requisitos terapéuticos individuales del sujeto a quien se administra, y según la concentración relativa de los compuestos activos en el extracto y, por lo tanto, queda contemplado que la cantidad de extracto de magnolia presente puede variar como lo puede reconocer cualquier experto en la técnica. Además, la concentración de los ingredientes activos depende en general de la forma de la composición oral. Por ejemplo, los enjuagues bucales suelen tener una concentración relativamente baja de un ingrediente activo, mientras que los dentífricos, geles o polvos dentales tienen una concentración más alta para alcanzar la misma dosis administrada en base a la facilidad de dispersión. Del mismo modo, las composiciones de confites suelen tener una concentración relativamente alta de ingrediente activo para permitir suficiente dispersión a medida que se disuelven o mastican.

En diversas realizaciones de la presente invención, el compuesto activo de magnolia está presente en la composición para el cuidado bucal en una concentración de aproximadamente 0,001 y aproximadamente 10% de peso. En una realización, está presente en la composición para

el cuidado bucal en una concentración de aproximadamente 0,01 y aproximadamente 3%. En otras realizaciones, está presente a menos de 1%, por ejemplo el extracto está en una concentración de aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1%. En una realización preferida, el compuesto está presente en la composición para el cuidado bucal en una concentración de aproximadamente 0,3%.

En determinadas realizaciones de la presente invención, pueden incluirse ingredientes antibacterianos adicionales en las composiciones para el cuidado bucal. Si se agregan los ingredientes activos antibacterianos, es conveniente que el aditivo no disminuya sustancialmente la eficacia y la biodisponibilidad de los agentes para el control del sarro o del compuesto activo del extracto. Preferentemente, los ingredientes activos antibacterianos adicionales son no iónicos.

Los agentes antibacterianos adicionales adecuados para ser utilizados en la presente invención incluyen otros extractos botánicos antibacterianos conocidos o compuestos activos aislados de dichos extractos, tales como aquellos aislados del té verde o oolong, hebra dorada, arándano y otras plantas de la familia *Ericaceae*, madreselva, semilla de uva, mirobálano, romero, nuez de la India; neem, corteza de pino, compuestos de *camellia sinensis*, catecol, epicatequina, epigallocatequina, galato epicatequina, galocatequina, epigallocatequina, extractos de las familias de plantas *Annonaceae*, *Berberidaceae*, *Menispermaceae*, *Papaveraceae*, *Ranunculaceae*, *Rutaceae*, *Zingiberaceae*, *Nadina*, *Mahonia*, *Thalictrum* spp, berberina, extractos de *Lonicera ceprifolium*, ácido clorogénico, flavanoides de luteolina. Otros agentes antibacterianos adicionales adecuados incluyen compuestos de *Ericaceae*, tales como los divulgados en la Patente Estadounidense No 5,980,869, cuyos contenidos se incorporan a la presente como referencia. En determinadas realizaciones, los extractos de plantas del género *Vaccinium* son útiles como agentes activos antibacterianos agregados, tal como arándano (*Vaccinium macrocarpon*).

Los extractos adecuados para utilizar en la presente invención pueden obtenerse de cualquier parte de la planta incluyendo la hoja, el tallo, la corteza, la pulpa, la semilla, la carne, el jugo, la raíz y mezclas de los mismos. Se prefiere que el extracto se obtenga de la hoja, la pulpa y la semilla, más preferentemente de la hoja, la flor o la corteza.

En diversas realizaciones de la presente invención, la composición oral comprende un sistema anticálculo que previene la formación de cálculos en la superficie de los dientes de un sujeto. Un tipo de ingrediente anticálculo útil es una sal de pilofosfato molecularmente deshidratado lineal. Las sales de polifosfato se emplean en general en la forma de su metal álcali soluble en agua total o parcialmente neutralizado (por ejemplo, sales de potasio, sodio o amonio, y cualquier mezcla de las mismas).

La presente invención incluye una combinación eficaz de ingredientes anticálculos que comprenden compuestos de polifosfato. En particular, un primer ingrediente anticálculo activo preferido es tripolifosfato de sodio (STPP). Un segundo ingrediente anticálculo activo preferido es

pirofosfato de tetrasodio (TSPP). En diversas realizaciones, la combinación de STPP y TSPP aumenta la efectividad del sistema anticálcico, sin un aumento concomitante en el nivel de dosificación requerido ni la frecuencia de administración, de modo que pueden administrarse cantidades más pequeñas del sistema de control de sarro total y aún así alcanzar el efecto terapéutico deseado. En determinadas realizaciones de la presente invención, la proporción entre el primer ingrediente activo anticálcico, pirofosfato de tetrasodio, y el segundo ingrediente activo anticálcico, está entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 1:4. En una realización preferida de la presente invención, el primer ingrediente activo anticálcico, pirofosfato de tetrasodio, está presente en la composición para el cuidado bucal aproximadamente entre 1 y aproximadamente 2,5%, y el segundo ingrediente activo anticálcico, tripolifosfato de sodio, está presente aproximadamente entre 1 y aproximadamente 10%. No obstante, como se señaló en el contexto del extracto de magnolia anteriormente, dichas concentraciones de ingredientes activos pueden variar en base a la forma de la composición oral, que suelen ser más altas para confites y dentífricos y más bajas para enjuagues bucales.

En otra realización de la presente invención, la proporción entre el primer ingrediente activo anticálcico, pirofosfato de tetrasodio, y el segundo ingrediente activo anticálcico, está aproximadamente entre 1:3 y aproximadamente 1:4. En una realización, el primer ingrediente activo anticálcico, TSPP, está presente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2,5%, y el segundo ingrediente activo anticálcico, STPP, está presente entre aproximadamente 3 y aproximadamente 7%. En otra realización, la proporción entre TSPP y STPP es de aproximadamente 2:3. Por ejemplo, el sistema anticálcico comprende el primer ingrediente activo anticálcico, TSPP, presente en aproximadamente 2%, y el segundo ingrediente activo anticálcico, STPP, presente en aproximadamente 3% de la composición para el cuidado bucal.

Diversas realizaciones de la presente invención incluyen un sistema anticálcico que comprende además un polímero de policarboxilato lineal aniónico sintético. El policarboxilato lineal aniónico generalmente se sintetiza utilizando un ácido carboxílico olefinicamente o etilénicamente insaturado que contiene un doble enlace olefínico carbono-carbono activado y al menos un grupo carboxilo. El ácido contiene un doble enlace olefínico que funciona fácilmente en la polimerización debido a su presencia en la molécula de monómero ya sea en la posición alfa-beta con respecto a un grupo carboxilo o como parte de un grupo de metileno terminal. Ejemplos de dichos ácidos son los acrílicos, metacrílicos, etacrílicos, alfa-cloroacrílicos, crotónicos, beta-acriloxi propiónicos, sórbicos, alfa-clorsórbicos, cinámicos, beta-stirilacrílicos, mucónicos, itacónicos, citracónicos, mesacónicos, glutacónicos, aconíticos, alfa-penilacrílicos, 2-benzil acrílicos, 2-ciclohexilacrílicos, angélicos, umbélicos, fumáricos, maleicos y anhídridos. Otros monómeros olefínicos copolimerizables con dichos monómeros carboxílicos incluyen acetato de vinilo, cloruro de vinilo, dimetil maleato y similares. El componente de policarboxilato polimérico lineal aniónico es

principalmente un hidrocarburo con sustituyentes y enlaces opcionales que contengan O y halógeno, como están presentes por ejemplo en grupos de OH, éter y éster. Los copolímeros preferentemente contienen suficientes grupos de sales carboxílicas para la solubilidad en el agua. Los términos "sintético" y "lineal" no incluyen agentes espesantes o gelificantes conocidos que comprenden carboximetilcelulosa y otros derivados de la celulosa y gomas naturales, ni Carbopolos que tengan baja solubilidad debido a enlaces cruzados. También quedan excluidos el zinc, el magnesio y otros complejos metálicos similares de estos policarboxilatos poliméricos.

Los preferidos son copolímeros de ácido o anhídrido maleico entre 1:4 y 4:1 con otro monómero etilénicamente insaturado polimerizable, preferentemente metilvinil éter (metoxietileno) que tenga un peso molecular (M.W.) de entre aproximadamente 30.000 y aproximadamente 1.000.000. Estos copolímeros se encuentran comercialmente disponibles, por ejemplo como Gantrez AN-139 (M.W. 1.000.000), AN-119 (M.W. 200.000) y S-97 Solution (M.W. 1.500.000) de ISP Corporation.

Por lo tanto, en determinadas realizaciones de la presente invención, el sistema anticálcu lo comprende además un polímero de policarboxilato aniónico sintético, además del pirofosfato de tetrasodio y el tripolifosfato de sodio. En una realización, el policarboxilato aniónico sintético está presente entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 5%. En otra realización, el policarboxilato aniónico sintético está presente en aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,5%, más preferentemente en aproximadamente 1% de la composición para el cuidado bucal. En una realización de acuerdo con la presente invención, el sistema anticálcu lo comprende un copolímero de anhídrido maleico y metilvinil éter, tal como por ejemplo, el producto Gantrez S-97 mencionado anteriormente.

Por lo tanto, en algunas realizaciones, la composición oral comprende una proporción entre el primer ingrediente activo anticálcu lo, TSPP, y el segundo ingrediente activo anticálcu lo, STPP y el policarboxilato aniónico sintético que está entre aproximadamente 5:10:1 y aproximadamente 5:20:10 (ó 1:4:2). En una realización, el sistema anticálcu lo de la composición para el cuidado bucal comprende TSPP en aproximadamente 1%, STPP en aproximadamente 7% y un copolímero de anhídrido maleico y metilvinil éter en aproximadamente 1% (o una proporción de 1:7:1). En determinadas realizaciones de la presente invención, el sistema anticálcu lo puede excluir otros ingredientes activos para controlar el sarro, y puede consistir esencialmente de: pirofosfato de tetrasodio (TSPP) y tripolifosfato de sodio (STPP), y un copolímero de anhídrido maleico y metilvinil éter. En otra realización, el sistema anticálcu lo consiste esencialmente de una proporción entre TSPP y STPP y un copolímero de anhídrido maleico y metilvinil éter de aproximadamente 1:2:1 y aproximadamente 2:7:1. Por ejemplo, en una realización, el sistema anticálcu lo consiste esencialmente de TSPP presente en aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2,5%, STPP presente en aproximadamente 1 y aproximadamente 10% y un copolímero de anhídrido maleico y

CM
40

metilvinil éter presente en aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,5%.

En diversas realizaciones, la composición incluye un vehículo. El vehículo puede comprender una fase acuosa. Como puede reconocerlo un experto en la técnica, las composiciones orales de la presente invención incluyen de manera opcional otros materiales, tales como agentes anticaries, agentes desensibilizantes, modificadores de la viscosidad, diluyentes, agentes tensoactivos, tales como surfactantes, emulsionantes y moduladores de espuma, agentes modificadores de pH, abrasivos, humectantes, agentes para la sensación bucal, agentes endulzantes, agentes saborizantes, colorantes, conservantes y combinaciones de los mismos. Se comprende que si bien los atributos generales de cada una de las categorías anteriores de materiales pueden diferir, pueden haber algunos atributos en común y cualquier material puede desempeñar múltiples funciones dentro de dos o más de dichas categorías de materiales. Preferentemente, dichos materiales de vehículo se seleccionan de modo que sean compatibles con el ingrediente activo de magnolia antibacteriano y el sistema de control de sarro y anticálculos, como también con otros ingredientes de la composición.

En la presente invención, el término "enjuague bucal" se refiere a composiciones orales que son sustancialmente líquidas, tales como un enjuague bucal, un spray, etcétera. En dicha preparación, el vehículo oralmente aceptable suele tener una fase acuosa que comprende una mezcla de agua y alcohol. Asimismo, en varias realizaciones, el vehículo oral tiene un humectante y un surfactante como se describe debajo. En general, la proporción de peso entre el agua y el alcohol está entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 20:1, preferentemente entre aproximadamente 3:1 y 10:1, y más preferentemente entre aproximadamente 4:1 y aproximadamente 6:1. La cantidad total de mezcla de agua y alcohol en este tipo de preparación suele estar entre aproximadamente 70 y aproximadamente 99,9% de la preparación. En diversas realizaciones, el alcohol suele ser etanol o isopropanol.

El pH de esta preparación líquida y otras de la invención suele estar entre aproximadamente 4.5 y aproximadamente 9. El pH puede controlarse con ácido (por ejemplo ácido cítrico o ácido benzoico) o base (por ejemplo hidróxido de sodio) o amortiguador (por ejemplo, con citrato de sodio, benzoato, carbonato, o bicarbonato, fosfato de hidrógeno de sodio, o fosfato de dihidrógeno de sodio).

En diversas realizaciones, la composición oral acuosa (por ejemplo, enjuague bucal) contiene un humectante. El humectante suele ser una mezcla de humectantes, tales como glicerina y sorbitol, y un alcohol polihídrico, tal como propilenglicol, butilen glicol, hexilen glicol, polietilenglicol. El contenido de humectante está entre aproximadamente 5 y aproximadamente 40%, y preferentemente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 30%. Los surfactantes útiles en la presente realización incluyen surfactantes aniónicos, noniónicos y zwiteriónicos. El surfactante está presente en las composiciones orales acuosas de la presente invención entre

212
u1

aproximadamente 0,1% y aproximadamente 5%, preferentemente entre aproximadamente 0,6% y aproximadamente 2,0%.

Como se utiliza en la presente, el término "composición de confitura" incluye gomas de mascar, y pastillas, perlas y tabletas de disolución oral. La saliva disuelve la tableta o el producto de goma de mascar y promueve el contacto prolongado con las superficies bucales de modo que la administración del agente antibacteriano y del sistema anticálcico en forma de pastilla, perla, tableta o goma de mascar se asegura que se entrega una dosis adecuada de los ingredientes activos a la superficie bucal cuando se utiliza el producto.

En la presente realización, el vehículo oralmente aceptable está en forma de pastilla, perla, tableta o goma de mascar o cualquier otro sistema de administración sólido similar. Dichos sistemas de administración son conocidos por un experto en la técnica y suelen implicar mezclar el agente antibacteriano activo y los agentes anticálcicos formando una base cálida con sabor y endulzantes no cariogénicos.

El vehículo o catalizador oralmente aceptable en una pastilla, perla o tableta es un alcohol, no cariogénico, polihídrico (poliol) sólido soluble en agua, tal como manitol, xilitol, sorbitol, malitol, hidrozilato de almidón hidrogenado, glucosa hidrogenada, disacáridos hidrogenados o polisacáridos hidrogenados, en una cantidad de aproximadamente entre 85 y aproximadamente 95% de la composición total. Pueden incorporarse emulsionantes, tales como glicerina, y lubricantes para pastillas, en pequeñas cantidades de aproximadamente entre 0,1 y aproximadamente 5% en la formulación de tableta, perla o pastilla a fin de facilitar la preparación de las pastillas, perlas o tabletas. Los lubricantes adecuados incluyen aceites vegetales, tales como aceite de coco, estearato de magnesio, estearato de aluminio, talco y almidón. Las gomas no cariogénicas adecuadas incluyen carragenanos kappa, carboximetil celulosa, hidroximetil celulosa y similares.

La tableta, perla o pastilla puede estar opcionalmente recubierta con un material de cobertura, tal como cera, goma laca, carboximetil celulosa, copolímero de anhídrido maleico/polietileno o carragenanos kappa para aumentar aún más el tiempo que lleva a la tableta o pastilla disolverse en la boca. La tableta o pastilla no recubierta se disuelve lentamente, proporcionando una tasa de liberación sostenida de los ingredientes activos de entre aproximadamente 3 y 5 minutos. Por lo tanto, las composiciones sólidas en forma de tableta, perla y pastilla de esta realización proporcionan un tiempo de contacto relativamente mayor entre los dientes en la cavidad oral y los ingredientes antibacterianos y anticálcicos activos de la presente invención.

La goma de mascar de la presente invención es preferentemente una goma de mascar sin azúcar que contiene los compuestos antibacterianos y anticálcicos. Las formulaciones de goma de mascar suelen contener, además de la base de goma de mascar, uno o más agentes plastificantes, al menos un agente endulzante y al menos un agente saborizante.

4B
42

Los materiales de goma base adecuados para ser utilizados en la práctica de esta invención son conocidos en la técnica e incluyen gomas base naturales o sintéticas o mezclas de las mismas. Las gomas naturales representativas o elastómeros incluyen chicle, goma natural, jelutong, balata, gutapercha, lechi caspi, sorva, gutakay, goma corona, perillo o mezclas de las mismas. Las gomas sintéticas o elastómeros representativos incluyen copolímeros de butadieno-estireno, copolímeros de poliisobutileno e isobutileno-isopreno. La goma base se incorpora al producto de goma de mascar en una concentración de aproximadamente 10 y aproximadamente 40% , y preferentemente en aproximadamente 20 y aproximadamente 35%.

Los agentes plastificantes/suavizantes comúnmente utilizados en composiciones de goma de mascar son adecuados para ser usados en esta invención, incluyendo gelatina, ceras y mezclas de las mismas en cantidades entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5%. El ingrediente de agente endulzante utilizado en la práctica de esta invención puede seleccionarse de un amplio espectro de materiales, e incluyen los mismos endulzantes artificiales y de poliol utilizados para la preparación de tabletas, perlas y pastillas. Los endulzantes de poliol, tales como sorbitol y malitol, están presentes en la composición de goma de mascar de la presente invención en cantidades que están entre aproximadamente 40 y aproximadamente 80%, y preferentemente entre aproximadamente 50 y aproximadamente 75%. El endulzante artificial está presente en la composición de goma de mascar de la presente invención en cantidades que están entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2%, y preferentemente entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 1%.

En determinadas otras formas convenientes de esta invención, la composición oral puede ser un dentífrico. Como se utiliza en la presente, un "dentífrico" es una composición para limpiar una superficie dura dentro de la cavidad oral. Tales dentífricos incluyen polvos para dientes, una tableta dental, pasta dental (crema dental) o gel. En un dentífrico en pasta, el vehículo oralmente aceptable puede comprender agua y humectante en general en una cantidad entre aproximadamente 10% y aproximadamente 30% de la composición oral.

En diversas realizaciones de la presente invención, la glicerina, el propilen glicol, el sorbitol, el polipropilen glicol y/o el polietilen glicol (por ejemplo, 400-600) son vehículos/humectantes adecuados. También son ventajosas las mezclas líquidas de agua, glicerina y sorbitol. En determinadas realizaciones en las que el vehículo es un gel transparente y en las que el índice de refracción es una consideración importante, la composición comprende entre aproximadamente 3 y aproximadamente 30% de agua, 0 y aproximadamente 70% de glicerina y aproximadamente 20-80% de sorbitol.

La composición oral puede contener otros ingredientes convencionales, tales como humectantes, espesantes, agentes tensoactivos, saborizantes, colorantes, abrasivos, agentes blanqueadores, materiales pulidores, agua, alcohol, agentes farmacéuticos activos, conservantes y

5/4
43

endulzantes.

En diversas realizaciones de la presente invención, el agua también está presente en la composición oral, como se mencionó antes. El agua empleada en la preparación de pastas dentales, geles y enjuagues bucales comercialmente adecuados debe ser preferentemente desionizada y libre de impurezas orgánicas. El agua suele comprender entre aproximadamente 10% y 50%, preferentemente entre aproximadamente 20% y 40% de las composiciones de pasta dental de la presente. El agua es agua libre que se agrega, más la que se introduce con otros materiales, por ejemplo, la que se agrega con sorbitol.

En diversas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la placa y los cálculos en una superficie bucal (superficie dental) de un sujeto mamífero, método que comprende primero preparar una composición para el cuidado bucal. En determinadas realizaciones, la composición para el cuidado bucal comprende un vehículo oralmente aceptable, como también una cantidad segura y eficaz de un ingrediente antibacteriano que comprende un extracto de magnolia. La composición para el cuidado bucal también comprende una cantidad segura y eficaz de un sistema anticálculo que comprende pirofosfato de tetrasodio (TSPP) y tripolifosfato de sodio (STPP). En una realización, el TSPP está presente en aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2,5% de la composición, y el STPP está presente en aproximadamente 1 y aproximadamente 10% de la composición para el cuidado bucal. La composición para el cuidado bucal se pone en contacto con la superficie bucal del sujeto mamífero para matar las bacterias y reducir la formación de placa, la formación de cálculos, y reducir la inflamación de un modo altamente eficaz, sin haber ninguna interacción negativa entre el sistema anticálculo, el sistema antibacteriano y el vehículo oralmente aceptable. En diversas realizaciones, se prefiere que la composición para el cuidado bucal se aplique y entre en contacto con la superficie bucal al menos una vez por día y se repita varios días.

Por lo tanto, en diversas realizaciones de la presente invención, un dentífrico, confite o enjuague bucal preparado de acuerdo con la presente invención se aplica preferentemente en forma regular a una superficie bucal, preferentemente a diario, al menos una vez por día durante varios días, o de manera alternativa cada dos o tres días. Más preferentemente, la composición oral se aplica a superficies bucales entre 1 y 3 veces por día, en un pH de aproximadamente entre 4.5 y aproximadamente 9, en general aproximadamente 5.5 y aproximadamente 8, preferentemente alrededor de 6 y 8, durante al menos entre 2 semanas y hasta 8 semanas o durante toda la vida.

Las composiciones orales de la presente invención pueden prepararse mezclando adecuadamente los ingredientes. Por ejemplo, en la preparación de un enjuague bucal, el ingrediente activo antibacteriano que comprende extracto de magnolia y el sistema anticálculo se dispersan en una mezcla de ingrediente, por ejemplo alcohol, humectantes, surfactantes y

245
44

saborizante. Luego los ingredientes se mezclan al vacío durante alrededor de 15-30 minutos. El enjuague resultante se envasa. Los dentífricos se preparan de manera similar, sólo que se incluyen agentes abrasivos y espesantes adicionales en el último paso.

La composición oral antiplaca, anticáculos y antigingivitis de esta invención puede incorporarse en confites y tropos. Los métodos para formar confites (por ejemplo, goma) o tropos (por ejemplo, tabletas) son conocidos por un experto en la técnica, y pueden prepararse mezclando y formando una goma base cálida o recubriendo la superficie exterior de una goma base (por ejemplo, jelutona, látex de goma, resinas de vinilita, *inter alia*), convenientemente con plastificantes o suavizantes convencionales, azúcar u otros endulzantes o carbohidratos, tales como glucosa, sorbitol y similares.

La presente invención se ilustra aún más con los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLO I

Se prepara un formulación de dentífrico que contiene 0,3% de solución de extracto de magnolia obtenido con HFA-13A que contiene aproximadamente 15% de honokiol y 37% de magnolol y un sistema para el control del sarro que contiene pirofosfato de tetrasodio (TSPP), tripolifosfato de sodio (STPP) y un copolímero de anhídrido maleico y metilvinil éter (GANTREZ® líquido). Específicamente, una composición de dentífrico que tiene los ingredientes enumerados en la Tabla I se prepara con el siguiente método. Los humectantes, por ejemplo glicerina y sorbitol, se dispersan en agua en una mezcladora convencional bajo agitación. Se pesa el aceite saborizante y luego se le agrega magnolia. La mezcla de aceite saborizante y magnolia se agrega junto con el sulfato laurílico de sodio (SLS) a la mezcladora. Luego se agregan espesantes orgánicos, tales como carragenanos, cualquier sal, tal como agentes anticaries de fluoruro de sodio, y el sistema de ingrediente activo anticáculo de pirofosfato de tetrasodio (TSPP), tripolifosfato de sodio (STPP) y GANTREZ® líquido; como también endulzantes (sacarina). La mezcla resultante se agita hasta formar una fase de gel homogéneo. Se agrega un pigmento, tal como TiO₂ a la fase de gel, y cualquier ácido o base (por ejemplo, NaOH) necesario para ajustar el pH entre 6 y 7. Estos ingredientes se mezclan hasta obtener una fase homogénea. Luego se transfiere la mezcla a una mezcladora al vacío de alta velocidad, donde se agregan abrasivo de sílice SYLODENT® XWA 650 y espesante de sílice ZEODENT® 165. Luego se mezcla a alta velocidad durante 5 y 30 minutos, a un vacío de aproximadamente 20 y 50 mm de Hg, preferentemente alrededor de 30 mm Hg. El producto resultante es una pasta o gel extruible, semi sólido, homogéneo.

TABLA I	
Ingrediente	% Peso

46
45

Extracto de corteza de magnolia	0,3
STP	1,0
STPP	7,0
GANTREZ® S97 – solución líquida (13% en H ₂ O)	7,7
Sorbitol (70% en H ₂ O)	26,7
Glicerina	12,0
Fluoruro de sodio	0,3
Sacarina de sodio	0,5
Hidróxido de sodio (50% en H ₂ O)	2,0
CMC 2000S	0,8
Carragenanos (LB 9505)	0,4
SYLODENT® 783	11,0
SYLODENT® XWA 650	10,0
ZEODENT® 165	3,5
Sulfato laurílico de sodio (30% concentración)	4,0
Mica recubierta con TiO ₂	0,1
Saborizante (89-332)	1,0
Solución de color azul	0,05
Agua	Q.S.

EJEMPLO II

Una formulación de dentífrico que contiene la composición oral de la presente invención se forma con el método descrito antes en el Ejemplo I. Sin embargo, en el ejemplo presente, el sistema anticálculo comprende TSPP y STPP y no se agrega Gantrez a la composición oral.

TABLA II	
Ingrediente	% Peso
Extracto de corteza de magnolia	0,3
STP	2,0
STPP	3,0
Sorbitol (70% en H ₂ O)	26,7
Glicerina	12,0
Fluoruro de sodio	0,3
Sacarina de sodio	0,5

46

Hidróxido de sodio (50% en H ₂ O)	2,0
CMC 2000S	0,8
Carragenanos (LB 9505)	0,4
SYLODENT® 783	11,0
SYLODENT® XWA 650	10,0
ZEODENT® 165	3,5
Sulfato laurílico de sodio (30% concentración)	4,0
Mica recubierta con TiO ₂	0,1
Saborizante (89-332)	1,0
Solución de color azul	0,05
Agua	Q.S.

Los ejemplos y otras realizaciones descriptos en la presente son ejemplares y no intentan limitar la descripción del alcance total de las composiciones y métodos de esta invención. Pueden realizarse cambios equivalentes, modificaciones y variaciones a las realizaciones específicas, los materiales, las composiciones y los métodos dentro del alcance de la presente invención, con resultados sustancialmente similares.

4/B
47

REIVINDICACIONES

1. Una composición oral que comprende:
 - (a) un compuesto activo de un extracto de magnolia; y
 - (b) un sistema anticálcico que comprende pirofosfato de tetrasodio (TSPP) y tripolifosfato de sodio (STPP), donde dicho TSPP está presente en aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2,5%, y dicho STPP está presente en una cantidad de aproximadamente 1 y aproximadamente 10% del peso de la composición.
2. La composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto activo está presente en una concentración de aproximadamente 0,001 y aproximadamente 10%.
3. La composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto activo está presente en una concentración de aproximadamente 0,01 y aproximadamente 3%.
4. La composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto activo está presente en una concentración menor que aproximadamente 1%.
5. La composición oral de la reivindicación 1, donde el sistema anticálcico comprende además un policarboxilato aniónico.
6. La composición oral de acuerdo con la reivindicación 5, donde el policarboxilato aniónico es un copolímero de anhídrido maleico y metilvinil éter.
7. La composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, donde el sistema anticálcico comprende TSPP en aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,5%, STPP en aproximadamente 6,5 y aproximadamente 7,5%.
8. La composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, donde el sistema anticálcico comprende TSPP en aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2,5%, STPP en aproximadamente 1 y aproximadamente 3%.
9. La composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto activo se selecciona de magnolol, honokiol, tetrahidromanolol y tetrahidrohonokiol.
10. La composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto activo es magnolol en una concentración de aproximadamente 2% y aproximadamente 95%.
11. La composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto activo es magnolol en una concentración de aproximadamente 5% y aproximadamente 50%.
12. La composición para el cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición para el cuidado bucal está en una forma seleccionada del grupo que consiste de: un enjuague bucal, un confite, un dentífrico y una tableta soluble.
13. La composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto activo es honokiol en una concentración de aproximadamente 2% y aproximadamente 95%.
14. La composición oral de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto activo es honokiol en una concentración de aproximadamente 5% y aproximadamente 50%.

15. La composición para el cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto activo se extrae de magnolia por medio de extracción mediante fluido supercrítico.
16. Un método para prevenir la formación de placa y sarro en una superficie bucal en un sujeto mamífero que comprende:
- (a) aplicar una composición para el cuidado bucal de acuerdo con la reivindicación 1 a la superficie dental; y
 - (b) repetir (a) durante varios días para minimizar la formación de placa y sarro sobre la superficie bucal.
17. Un método para promover o mantener la salud sistémica en un humano que comprende aplicar una cantidad eficaz de una composición para el cuidado bucal de la reivindicación 1 a la cavidad oral.
18. El método de la reivindicación 17, donde la composición comprende además un policarboxilato aniónico.
19. Una composición oral estable eficaz antiplaca, anticálculos y antigingivitis que comprende:
- (a) una cantidad segura y eficaz de un ingrediente antibacteriano que comprende un extracto de magnolia en una concentración de aproximadamente 0,001 y aproximadamente 10% de la composición;
 - (b) una cantidad segura y eficaz de un sistema anticálculo que consiste esencialmente de pirofosfato de tetrasodio (TSPP), tripolifosfato de sodio (STPP) y un copolímero de anhídrido maleico y metilvinil éter, donde dicho TSPP está presente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2,5%, dicho STPP está presente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10%, y dicho copolímero de anhídrido maleico y metilvinil éter está presente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,5% en base al peso total de la composición; y
 - (c) un vehículo oralmente aceptable.
20. Un método para tratar la placa y los cálculos en una superficie bucal de un sujeto mamífero, método que comprende:
- preparar una composición para el cuidado bucal que comprende un vehículo oralmente aceptable; una cantidad segura y eficaz de un ingrediente antibacteriano que comprende al menos un compuesto activo de un extracto de magnolia; una cantidad segura y eficaz de un sistema anticálculo que comprende pirofosfato de tetrasodio (TSPP) y tripolifosfato de sodio (STPP), donde dicho TSPP está presente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2,5%, y dicho STPP está presente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10% en base al peso total de dicha composición; y
- poner en contacto dicha composición para el cuidado bucal con la superficie bucal.
21. Un método de acuerdo con la reivindicación 20, donde dicha composición para el cuidado bucal comprende además un copolímero de anhídrido maleico y metilvinil éter entre

570
49

aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,5%.

22. Un método de acuerdo con la reivindicación 20, donde dicho contacto de dicha composición para el cuidado bucal con la superficie bucal se repite al menos una vez por día durante varios días.

23. Una composición oral estable antiplaca, anticáculos y antigingivitis que comprende:

- (a) una cantidad segura y eficaz de un ingrediente antibacteriano que comprende al menos un compuesto activo de un extracto de magnolia;
- (b) una cantidad segura y eficaz de un sistema anticáculo que comprende pirofosfato de tetrasodio (TSPP) y tripolifosfato de sodio (STPP), donde la proporción entre dicho TSPP y dicho STPP está entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 1:4 en dicho sistema anticáculo; y
- (c) un vehículo oralmente aceptable.

24. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 23, donde dicho al menos un compuesto activo de dicho extracto de magnolia está presente en la composición oral en una concentración de aproximadamente 0,001 y aproximadamente 10%.

25. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 23, donde dicho al menos un compuesto activo de dicho extracto de magnolia está presente en la composición oral en una concentración menor que aproximadamente 1%.

26. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 23, donde dicho sistema anticáculo comprende además un copolímero de anhídrido maleico y metilvinil éter, y una proporción entre dicho TSPP y dicho STPP y dicho copolímero está entre aproximadamente 5:10:1 y aproximadamente 1:4:2 en dicho sistema anticáculo.

27. Una composición oral de acuerdo con la reivindicación 23, donde dicho sistema anticáculo comprende además un copolímero de anhídrido maleico y metilvinil éter, y una proporción entre dicho TSPP y dicho STPP y dicho copolímero está entre aproximadamente 1:2:1 y aproximadamente 2:7:1 en dicho sistema anticáculo.

5/1
50

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se proporciona una composición oral estable y eficaz antiplaca, anticáculos y antigingivitis que posee un ingrediente antibacteriano que comprende uno o más compuestos activos encontrados en un extracto de magnolia combinados con un sistema anticáculo que comprende pirofosfato de tetrasodio (TSPP) entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2,5% y tripolifosfato de sodio (STPP) entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10%. La composición oral puede estar en forma de enjuague bucal o dentífrico, incluyendo pasta dental, gel, polvos, como también confites, pastillas, y similares. También se proporcionan métodos para realizar y utilizar la composición oral.

CLERK

NEW YORK
COUNTY

252373

Form 1

State of New York
County of New York

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.

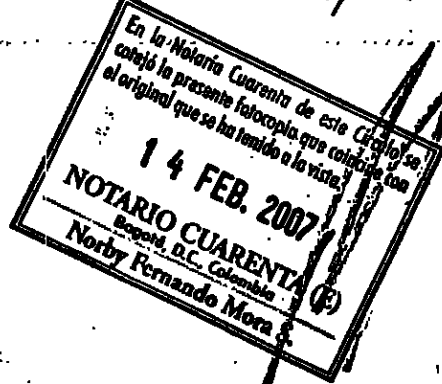
IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 30 2001

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman

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



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

83
5N

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

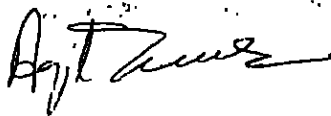
5. At New York, New York 6. the 30th day of October 2001

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

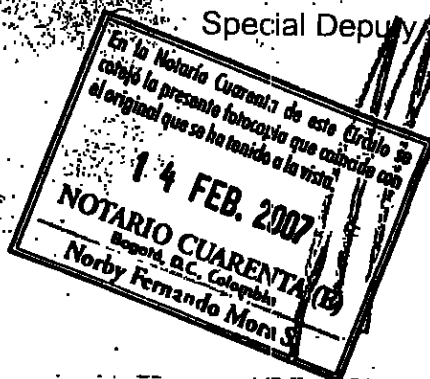
8. No. NYC-9786540B

9. Seal/Stamp

10. Signature



Aqil M. Qureshi
Special Deputy Secretary of State



Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombrolamos 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 enseñanzas, 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 nombrolamos 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

I (We)

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

Hereby 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, desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint 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.

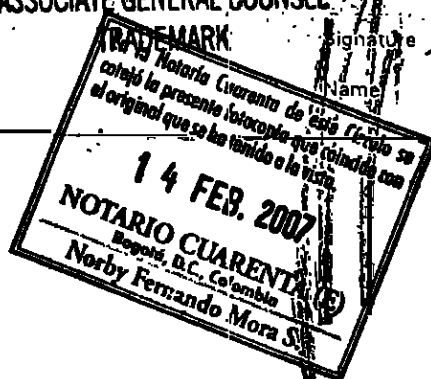
Granted and signed in New York, N.Y.

this OCT 29 2001 day of 2001

Signature

Name

VICE PRESIDENT & ASSOCIATE GENERAL COUNSEL



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

SS
54

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

On this OCT 29 2001 day of of
personally appeared before me

SCOTT E THOMPSON

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

VICE PRESIDENT &

ASSOCIATE GENERAL COUNSEL

TRADEMARK

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

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.

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.

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

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

Estado de
con fecha

State of Delaware
under date of May 13, 1997

y que quien confiere el presente poder es su
representante.

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

Notario Público (sello)

Notary Public (Seal)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

COUNTY

ROSIE S. DIZON
Notary Public, State of New York
No. 31-4941117
Qualified in New York County
Commission Expires Aug. 15, 2002

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

On this OCT 29 2001 day of of
personally appeared before me

SCOTT E THOMPSON

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.

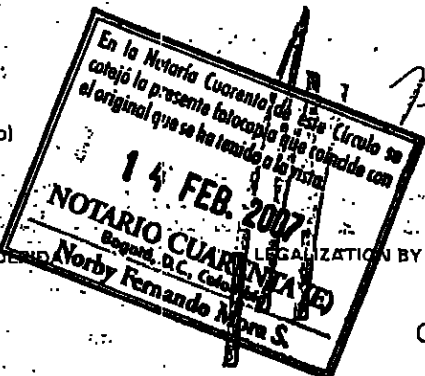
who is(are) known to me and who I attest executed
the foregoing document and he (they) declared he
(they) grant(s) the document for the uses and purposes
therein expressed.

Notario Público (sello)

Notary Public (Seal)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA

LEGALIZATION BY Notary Public, State of New York
No. 31-4941117
Qualified in New York County
Commission Expires Aug. 15, 2002



56
59

APOSTILLE

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

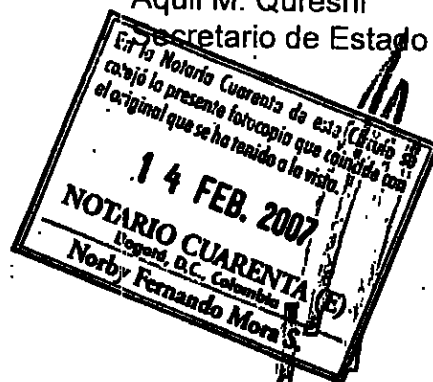
1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Este documento público

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



57
46

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del Certificado Notarial y el la apostilla que vienen
junto con el poder dado por Colgate-Palmolive Company, a Delaware Corporation,
domiciliada en 300 Park Avenue, New York, New York, Estados Unidos de América a
Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Sarmiento y/o Beatriz Jaramillo S.
domiciliados en la Carrera 7 # 16-56 P. 9, Bogotá.

Certificado Notarial

Estado de New York)

252373

) ss.

Condado de New York)

Yo, NORMAN GOODMAN, Oficial del Condado y Oficial de la Corte Suprema del Estado de New York, en y para el Condado de New York, un Tribunal de Registros, que tiene un sello por ley:

CERTIFICO POR MEDIO DE LA PRESENTE de acuerdo con la Ley Ejecutiva del Estado de New York, que

Rosie S. Dizon

cuyo nombre está suscrito al acta notarial, deposición, certificado de reconocimiento o prueba, era al momento de tomar el mismo NOTARIO PÚBLICO en y para el Estado de New York debidamente comisionado, juramentado y calificado para actuar como tal; que de acuerdo con la ley, una comisión o un certificado de este carácter oficial, con su firma autógrafa ha sido presentada en mi oficina; que al momento de tomar tal prueba, reconocimiento o juramento, estaba debidamente autorizado para tomar el mismo; que estoy bien familiarizado con la escritura de tal NOTARIO PÚBLICO o he comparado la firma en el instrumento anexo con la firma autógrafa depositada en mi oficina, y creo que tal firma es genuina.

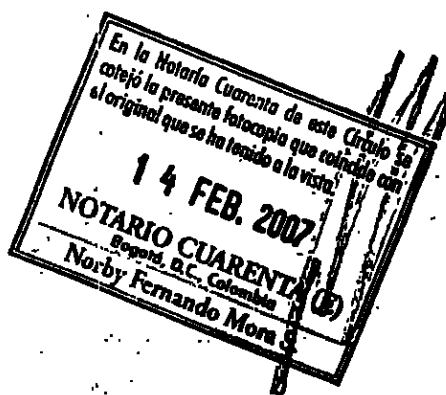
COMO TESTIGO DE LO MISMO, he fijado al presente mi firma t mi sello oficial este

30 de Octubre de 2001

TARIFA PAGADA \$3.00

(Firma)

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





GAVIRI A

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo 5562241
Seria

Datos de la oficina de registro	
Clase de oficina: Registraduría	Notaría ☒ Consulado ☐ Corregimiento ☐ Inap. de Policía ☐ Código 9795
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía	
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C. NOTARÍA 32	
Datos del inscrito	
Apellidos y nombres completos	
CASTRO DUQUE RAMIRO	
Documento de identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C.C. No. 170322 DE BOGOTÁ	MASCULINO
Datos de la defunción	
Lugar de la Defunción País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía	
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.	
Fecha de la defunción	Hora
Año 2004 Mes 10 Día 30 04:10 PM	Número de certificado de defunción A- 2094375
Presunción de muerte	
Luzado que profiere la sentencia	
Fecha de la sentencia	
Año Mes Día	
Documento presentado	Nombre y cargo del funcionario
Autorización judicial ☐ Certificada Médico ☒	ANDRÉS DÍAZ CAMPOS R.M. No. 79982662
Datos del denunciante	
Apellidos y nombres completos	
EDGAR DAVID REGINO H.	
Documento de identificación (Clase y número)	Firma
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	<i>[Firma]</i>
Primer testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documento de identificación (Clase y número)	
Firma	
Segundo testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documento de identificación (Clase y número)	
Firma	
Fecha de inscripción	Nombre y cargo del funcionario que autoriza
Año 2004 Mes 10 Día 02	BLANCA NOTARIO RESTREPO
PADRES: ALFONSO CASTRO ESPACIO PARA NOTAS	
MERCEDES DUQUE	

NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

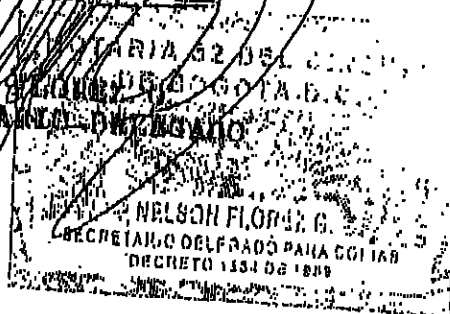
Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICADO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativa número: 562201
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 05 NOV. 2004

NOTARIA 32 DEL CIRCULO
DE BOGOTA D.C.
SECRETARIO DELEGADO



50
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-058653-00000-0000

Fecha: 2007-06-08 17:00:27 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYI Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 58



ustria y Comercio
ERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [4]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [4]
- ◆ Descripción de la invención [4]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [4]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Carla M. Navas
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

59

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
COLGATE PALMOLIVE COMPANY

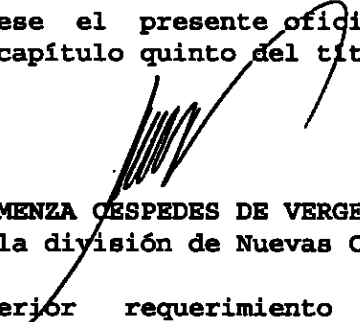
REFERENCIA	Radicación No.	7 58653
	Solicitud internacional	PCT/US2005/040568
	Fecha inicio fase nacional	10/07/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10149

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

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

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


ALIX CARMENZA OESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 24 Aso. 2007
adpa11