

PETITORIO

AS: 104.413

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-063441- -00000-0000

Fecha: 2007-06-22 16:43:18 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 49

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: COLGATE - PALMOLIVE COMPANY

Dirección: 300 Park Avenue, New York, New York 10022, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-mail

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, Bogotá, Colombia.

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: Harsh M. TRIVEDI; Tao XU; Susan M. HERLES.

Dirección: 134 Grantham Drive, Somerset, New Jersey 08873, Estados Unidos de América; 41 Jernee Drive, East Brunswick, New Jersey 08816, Estados Unidos de América; 139 Old Clinton Road, Flemington, New Jersey 08822, Estados Unidos de América. (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América. (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/046521

Fecha 21-12-2005

Publicación Internacional No WO 2006/069209 A1

Fecha 29-06-2006

6 Título (54): COMPOSICIÓN PARA CUIDADO BUCAL ANTIBACTERIANA Y ANTIINFLAMATORIA

7 Clasificación Internacional (51): A61K 8/35, 8/34; A61Q 11/00

8 Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

22-12-2004

06-10-2005

(31) Número de Solicitud

60/639,330

11/ 244,693

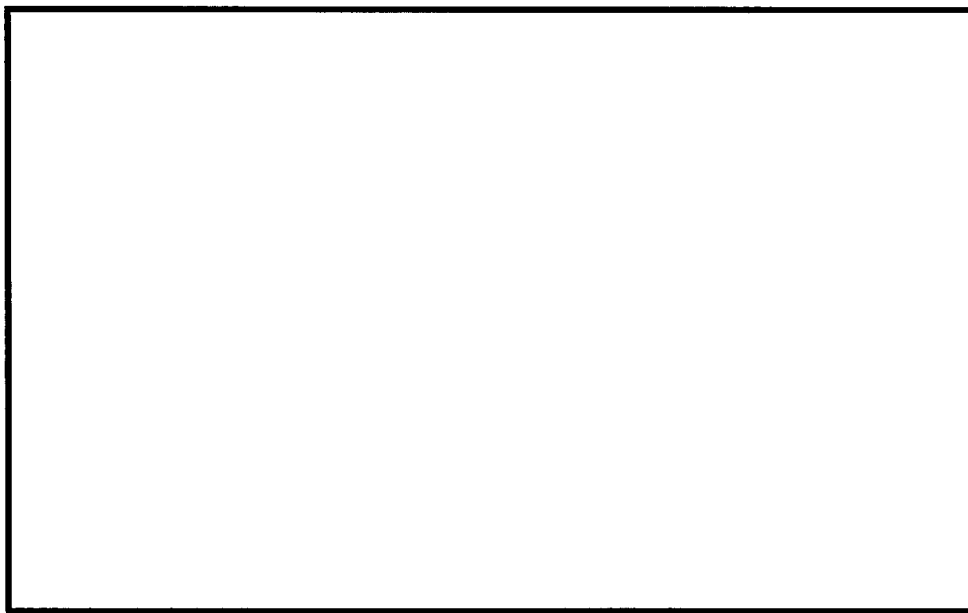
9 Comprobante de pago No. 07-45,417

Fecha 22-06-2007

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

✓

- ☒ 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.

As 104.413

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-063441-00000-0000
Fecha: 2007-06-22 16:43:18 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 49

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 45,417
FECHA : JUNIO 5 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36865817	05/06/2007	44,604,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES 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. _____

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 June 2006 (29.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/069209 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 8/97 (2006.01) A61K 8/35 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01) A61Q 11/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2005/046521

(22) International Filing Date:

21 December 2005 (21.12.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/639,330 22 December 2004 (22.12.2004) US
11/244,693 6 October 2005 (06.10.2005) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): TRIVEDI, Harsh, M. [US/US]; 134 Grantham Drive, Somerset, New Jersey 08873 (US). XU, Tao [US/US]; 41 Jernee Drive, East Brunswick, New Jersey 08816 (US). HERLES, Susan, M. [US/US]; 139 Old Clinton Road, Flemington, New Jersey 08822 (US).

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

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

kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, 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.

(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).

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

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: ANTIBACTERIAL AND ANTI-INFLAMMATORY ORAL CARE COMPOSITION

(57) Abstract: An efficacious antibacterial and anti-inflammatory oral composition is provided having an active ingredient combination comprising one or more active compounds from an extract of magnolia and an extract of hops. Preferably, the active compounds from magnolia extract comprise honokiol and magnolol, and the active compounds from hops extract comprise hexahydrogenated beta acids. The oral composition can be in the form of a mouth rinse or dentifrice, including toothpaste, gels, powders, confectionaries, lozenges, animal products, and the like. Methods of making and using the oral composition are also provided.



WO 2006/069209 A1

Antibacterial and Anti-Inflammatory Oral Care Composition

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATION

[0001] This application claims priority to United States Provisional Patent Application No. 60/639,330, filed December 22, 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. Plaque is comprised of an accumulation of bacteria and bacterial by-products. 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 by products 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 there between, 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] A wide variety of antibacterial agents have been suggested in the art to retard plaque formation and the oral infections associated with plaque formation. It is difficult to predict the antiplaque efficacy of antibacterial compounds when incorporated into an oral care composition with other active ingredients. Further, many antibacterial agents negatively interact with one or more components in the oral care delivery vehicle. 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, as well as to reduce the inflammation associated with gingivitis and periodontitis. It would be advantageous to have an active agent that is efficacious to combat plaque and diseases of the oral cavity, and further has anti-inflammatory effects in the oral cavity. Additionally, oral compositions that contain natural or botanically-based active ingredients are desirable.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

[0005] The invention provides an oral care composition that containing and ingredients that comprises a compound from an extract of magnolia and a compound from an extract of hops. Also provided is a method of preventing the formation of plaque on an oral surface in a mammalian subject comprising: (a) contacting the oral care to an oral surface; and (b) repeating (a) over a period of plurality of days.

[0006] In another embodiment, the invention provides a method of maintaining oral health in a mammalian subject, the method comprising: (a) preparing an oral care composition comprising an active ingredient that comprises a compound from an extract of magnolia and a compound from an extract of hops, and (b) contacting said oral care composition to an oral surface.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0007] In accordance with the present invention, an antiplaque, antigingivitis, and anti-inflammatory oral composition is provided that has a combination of one or more active compounds isolated from an extract of magnolia with one or more active compounds isolated from an extract of hops. The oral compositions of the present invention inhibit the growth of various oral bacteria that are implicated in forming plaque and causing oral diseases. For example, the oral compositions of the present invention are bactericidal against representative oral bacteria, such as *S. mutans*, *F. nucleatum*, *V. parvula*, *A. naeslundii*, and *P. gingivitis* as measured by the *in vitro* test Minimal Inhibitory Concentration (MIC). The oral composition of the present invention is applied to the oral surfaces in the oral cavity, and promotes overall oral health, including preventing plaque formation, caries formation, calculus formation, halitosis, gingivitis, and periodontitis, for example. For example, in an embodiment of the present invention, where an oral care composition comprises an orally acceptable delivery carrier and a safe and effective amount of the combination of an extract of hops and an extract of magnolia, it has been observed that the antibacterial activity is highly efficacious against both gram-positive and gram-negative bacteria.

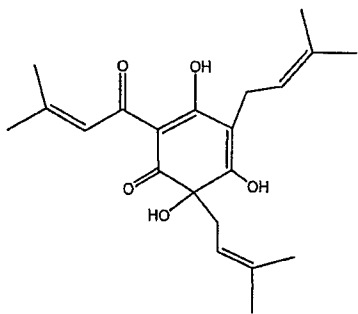
[0008] Components of the oral composition include extracts of the *Humulus lupulus* plant. Such extracts include hops acids, such as alpha acid, beta acids, isoalpha acids, rho-isoalpha acids, tetrahydro-isoalpha acids, and hexahydro-isoalpha acids.

[0009] The compositions of the present invention comprise at least one active compound found in an extract of hops. As referred to here, such an "extract" of hops is an extract from dried hops flower, tendril, vine, or other part of a plant from the Cannabaceae family, in particular from the *Humulus lupulus* plant, (hereinafter "hops"), or a synthetic or semi-

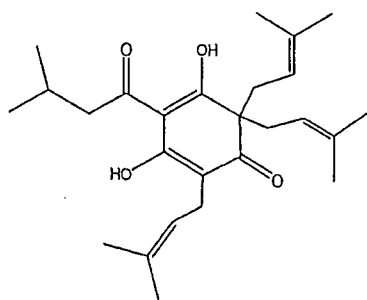
synthetic equivalent of such an extract or an active component thereof. In certain embodiments of the present invention, the active ingredient in the oral composition comprises one or more active compounds that have been isolated from an extract of hops. In other embodiments, the antibacterial ingredient comprises an extract of hops that contains one or more active compounds. The terms hops extract (which includes the extract and at least one active compound) and one or more active compounds from an extract of hops are used interchangeably herein.

[0010] Thus, in accordance with the present invention, hop acids are extracted from the hop plant by any of a variety of suitable extraction methods known to one of skill in the art. One major active compound within the hops extract is the organic acid humulone, also generally referred to as alpha acid. Alpha acids constitute about 10 to 15 percent by weight in dry hops and over 50 percent by weight of carbon dioxide hops extract.

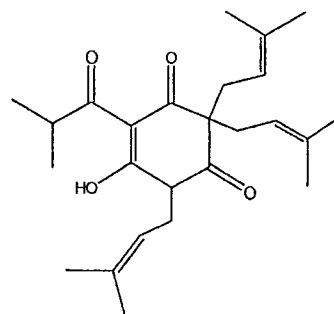
[0011] Exemplary hops acids that may be used in the composition of the invention include humulone, lupulone, and colupulone, the structures of which are shown below.



Humulone



Lupulone



Colupulone

[0012] In various embodiments, the selected hops extract(s) preferably comprises hydrogenated beta acids, including lupulones and colupulones, derivatives and analogs thereof as well as pharmaceutically acceptable salts thereof.

~~10~~

a

[0013] Also included are hexahydrobeta acids ("HHBA") such as hexahydrolupulone and hexahydrocolupulone and mixtures thereof. In certain embodiments, the preferred active compounds from hops extract may be the hydrogenated HHBAs.

[0014] Hydrogenated lupulones may be prepared by any means known in the art including the methods described by Riedl (Ber. 89:1863 (1956) or by Carson (J. Am. Chem. Soc. 73:1850 (1951)) or described in U.S. Patent No. 5,082,975, the contents of each of which are incorporated herein by reference.

[0015] Additionally, the concentration of hops extract in the oral care composition depends upon the relative concentration of the active compounds in the extract, and as such, it is contemplated that the amount of hops extract or active compounds present may vary as recognized by one of skill in the art. For example, a mixture of hydrogenated beta acids (HHBA) useful in the present invention comprises lupulones (namely hexahydrolupulone at 35% by weight and hexahydrocolupulone at 65% by weight). Such mixtures may be obtained commercially, such as from Haas Hop Products, Inc., of Washington, D.C., U.S.A.

[0016] As it is understood in the art, the amount to be included in the composition should be safe and effective *e.g.*, microbial growth, at the target site of a host to be treated, 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" will vary with such factors as the particular condition being treated, the physical condition of the patient, the duration of treatment, the nature of concurrent therapy (if any), the specific dosage form to be used, the excipient employed, the solubility of the active ingredient therein, and the dosage regimen desired for the oral composition.

[0017] In various embodiments, the hops extract or one or more of its active compounds are used to prepare oral compositions of the present invention, such as, dentifrices, gels and mouthrinses. The concentration of antibacterial ingredient containing at least one active compound derived from a hops extract in the oral care composition depends upon the relative concentration of the active compounds in the extract, or purity of the compounds, and as such, it is contemplated that the amount of hops extract or active compounds 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 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.

[0018] In certain embodiments, the one or more active compounds (which may be included in the form of a hops extract or hops extract derivative) are incorporated in the oral composition in a safe and effective amount, typically in a range of about 0.001 to about 10 weight % of the total oral composition. In other embodiments, the one or more active compounds or the entire extract of hops is at a concentration of from between about 0.001 to about 3%. In another embodiment, the one or more active ingredients comprise less than 1 % of the oral composition, and in certain embodiments are between about 0.02 to about 1% by weight.

[0019] The compositions of the present invention contain 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 family, such as *Magnolia officinalis*, (hereinafter "magnolia") or a synthetic or semi-synthetic equivalent of such an extract

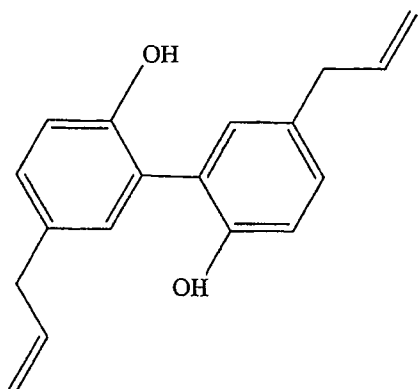
or an active component thereof. In certain embodiments of the present invention, the antibacterial ingredient in the active composition comprises one or more active compounds that have been isolated from an extract of magnolia. In other embodiments, the antibacterial ingredient comprises an extract of magnolia. The terms magnolia extract (which includes the extract and at least one active compound) and one or more active compounds from an extract of magnolia are used interchangeably herein.

[0020] 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. naeslundii*, *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.

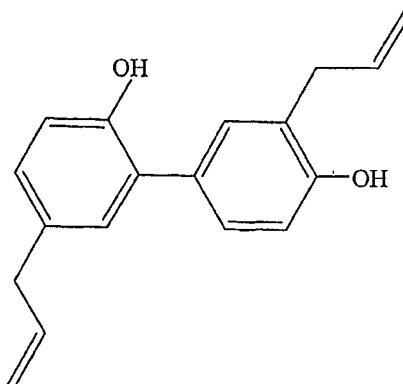
[0021] In one embodiment, the extract of magnolia may be obtained from dried Magnolia plant bark and can be prepared by any means known or to be developed in the art.

[0022] In various embodiments, it is preferred that the magnolia extract contains magnolol, honokiol, or both, the structure of each which are shown below.

Magnolol



Honokiol



Additionally, tetrahydromagnolol and tetrahydrohonokiol hydrogenated analogs of magnolol and honokiol may be preferred or included in the composition as part of the extract.

[0023] In various embodiments, the magnolia extract of the present invention may be comprised of magnolol from about 2% to about 95%. In one embodiment, the magnolol may be present in the extract from about 5 to about 50%. In certain embodiments, magnolol may be present in the extract from about 30 – 50%. In various embodiments of the present invention, the honokiol may be present in the extract from about 2 to about 95%. In one embodiment of the present invention, the honokiol may be present in the extract from about 5 to about 50%. In certain embodiments honokiol may be present in the extract from about 30 – 50%.

[0024] In various embodiments of the present invention, the oral care composition comprises a safe and effective amount of one or more active compounds from the magnolia extract. Additionally, the concentration of one or more active compounds (or the magnolia extract containing the active compounds) in the oral care composition 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. In various embodiments of the present invention, one or more active compounds (or the magnolia extract itself) are present in the oral care composition from about 0.001 to about 10%. In one

13

embodiment, one or more active compounds or the magnolia extract are present in the oral care composition from about 0.01 to about 3%. In other embodiments, the active compound(s) or magnolia extract are present at less than 1%, for example the extract is present at a concentration of from about 0.01 to about 1%. In one preferred embodiment, the one or more active compounds or magnolia extract are present in the oral care composition at a concentration of about 0.3%.

[0025] In various embodiments, the composition is an oral care composition that contains an active ingredient comprising one or more active compounds from a magnolia extract and one or more active compounds from a hops extract. However, additional antibacterial, anti-oxidant and/or antiinflammatory active ingredients may be included in the oral care compositions. If added, the antibacterial active ingredients should not react with or detract from the efficacy and bioavailability of the magnolia extract.

[0026] Suitable antibacterial, anti-inflammatory, and/or anti-oxidant agents for use in addition to the magnolia and hops extracts of the present invention include any known in the art, botanical or synthetic, vitamins, proteinoid agents, peptides, minerals, salts and/or brologics.

[0027] Other natural extracts that are known antimicrobial agents are those listed in: the International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, Tenth Ed., 2004, the contents of which are incorporated herein by reference.

[0028] In various embodiments, the additional agents added to the oral composition of the present invention comprise from about 0.0001% to about 10%, preferably from about 0.001% to about 5%, more preferably from about 0.01% to about 3%, depending on the concentration of the active compounds and form of the oral composition.

[0029] In certain embodiments, the oral compositions of the present invention optionally comprise one or more additional active ingredients. Such material may be operable

for the prevention or treatment of a condition or disorder of hard or soft tissue of the oral cavity, the prevention or treatment of a physiological, localized or systemic disorder or condition, or to provide a cosmetic benefit. Optional oral care actives among those useful herein include antibacterial agents, antiplaque agents, anti-adhesion, anti-oxidant, anticaries agents, anti-inflammatory agents, desensitizing agents, whitening agents, tartar control agents, periodontal actives, nutrients, abrasives, breath freshening agents, malodour control agents, tooth desensitizers, salivary stimulants, and combinations thereof, such as those known to one of skill in the art.

[0030] Various optional oral care actives may be included in the oral composition of the present invention including those described above, such as antibacterial agents, antiplaque agents, anti-adhesion (that prevent adhesion of plaque to an enamel surface), anti-oxidant (such as Vitamin E or coenzyme Q10), anticaries agents, desensitizing agents (such as potassium citrate, potassium tartrate, potassium chloride, potassium sulfate and potassium nitrate), whitening agents (such as, urea peroxide, sodium percarbonate, sodium perborate and polyvinylpyrrolidone-H₂O₂); compatible enzymes; anti-inflammatory agents (such as, steroidal agents including flucinolone and hydrocortisone, and nonsteroidal agents (NSAIDs)), tartar control agents, periodontal actives, chlorophyll compounds, nutrients (such as vitamins, minerals, and amino acids, lipotropics, fish oil, coenzymes and the like) abrasives, breath freshening/malodour control agents (such as zinc salts such as zinc gluconate, zinc citrate, zinc chlorite, and α -ionone), and salivary stimulants (such as such as citric, lactic, malic, succinic, ascorbic, adipic, fumaric and tartaric acids); and any other suitable ingredients for oral care known to one of skill in the art.

[0031] In various embodiments, the oral compositions of the present invention comprise antitartar agents to prevent and/or minimize calculus formation. One or more of such agents can be present.

[0032] Suitable anticalculus agents include without limitation: phosphates and polyphosphates. Phosphate and polyphosphate salts are generally employed in the form of their wholly or partially neutralized water soluble cationic species (e.g., potassium, sodium or ammonium salts, and any mixtures thereof). Thus, useful inorganic phosphate and polyphosphate salts illustratively include monovalent cations with monobasic, dibasic and tribasic phosphates; tripolyphosphate and tetrapolyphosphate; mono-, di-, tri- and tetra-pyrophosphates; and cyclophosphates (also generally known in the art as "metaphosphates"). Useful monovalent cations of such phosphate salts include hydrogen, monovalent metals including alkali metals, and ammonium, for example.

[0033] Synthetic anionic polycarboxylates may also be used in the dentifrice compositions of the present invention as an efficacy enhancing agent for certain active ingredients, including antibacterial, antitartar or other active agents within the oral composition. Such anionic polycarboxylates are generally employed in the form of their free acids or preferably partially or more preferably fully neutralized water soluble alkali metal (e.g. potassium and preferably sodium) or ammonium salts. As discussed above, preferred copolymers are of maleic anhydride or acid with another polymerizable ethylenically unsaturated monomer, preferably methylvinylether/maleic anhydride having an approximate molecular weight (M.W.) of about 30,000 to about 2,500,000 most preferably about 30,000 to about 2,000,000. Examples of these copolymers are available from ISP corporation under the tradename Gantrez, e.g. AN 139 (M.W. 1,100,000), AN 119 (M.W. 200,000); S-97 Pharmaceutical Grade (M.W. 1,500,000),

AN 169 (M.W. 2,000,000), and AN 179 (M.W. 2,400,000); wherein the preferred copolymer is S-97 Pharmaceutical Grade (M.W. 1,500,000).

[0034] The anionic polycarboxylate, is employed in certain embodiments in amounts effective to achieve the desired enhancement of the efficacy of any antibacterial, antitartar or other active agent within the dentifrice composition. Generally, the anionic polycarboxylates is present within the dentifrice composition from about 0.05% to about 5% by weight, preferably from about 0.5% to about 2.5% by weight.

[0035] Orally acceptable carriers for use in the invention include the usual components of toothpastes, tooth powders, prophylaxis pastes, mouth rinses, lozenges, gums and the like, and are more fully described hereinafter. Selection of specific carrier components is dependant on the desired product form, including dentifrices, rinses, gels, and confectionaries.

[0036] As recognized by one of skill in the art, the oral compositions of the present invention optionally include other materials, such as for example, viscosity modifiers, diluents, surface active agents, such as surfactants, emulsifiers, and foam modulators, pH modifying agents, abrasives, humectants, emollients, and moisturizers, mouth feel agents, sweetening agents, flavor agents, colorants, preservatives and combinations thereof. It is understood that while general 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 active ingredient comprising an extract of magnolia and an extract of hops, as well as with other ingredients of the composition.

Thickeners

[0037] In various embodiments, such as for toothpastes, creams and gels, the oral composition contains a natural or synthetic thickener or gelling agent, which other than silica

thickeners, include natural and synthetic gums and colloids. Such suitable thickeners include naturally occurring polymers such as carrageenans, xanthan gum, synthetic thickener such as polyglycols of varying molecular weights sold under the trade name Polyox and cellulose polymers such as hydroxyethyl cellulose and hydroxypropyl cellulose. Other inorganic thickeners include natural and synthetic clays such as hectorite clays, lithium magnesium silicate (laponite) and magnesium aluminum silicate (Veegum). Other suitable thickeners are synthetic hectorite, a synthetic colloidal magnesium alkali metal silicate complex clay available for example as Laponite (e.g., CP, SP 2002,D) marketed by Laporte Industries Limited. Laponite D analysis shows, approximately, 58.00% SiO₂, 25.40% MgO, 3.05% Na₂O, 0.98% Li₂O, and some water and trace metals, and has a true specific gravity of 2.53 and an apparent bulk density (g/mL at 8% moisture) of 1.0. In certain embodiments, the thickening agent is present in the dentifrice composition in amounts of about 0.1 to about 10%, preferably about 0.5 to about 5.0%.

Other suitable thickeners include Irish moss, gum tragacanth, starch, polyvinylpyrrolidone, hydroxyethyl propyl cellulose, hydroxybutyl methyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxyethyl cellulose (e.g., available as Natrosol), sodium carboxymethyl cellulose, and colloidal silica such as finely ground Syloid (e.g., 244).

[0038] In various embodiments, the present invention provides a method of promoting oral health in an oral cavity and for treating plaque and gingivitis on an oral surface of a mammalian subject. The method comprises preparing an oral care composition comprising an orally acceptable vehicle and one or more active compounds from an extract of magnolia and one or more active compounds from an extract of hops. Then, the oral care composition is contacted with one or more oral surfaces of the oral cavity. In certain embodiments, when the oral composition is contacted with one or more oral surfaces in the oral cavity, the oral composition has the effect of reducing inflammation of oral tissue.

19

(18)

[0039] Thus, in various embodiments of the present invention, the oral care composition that is prepared is a dentifrice, confectionary, or mouthwash. The oral composition 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 10, 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.

[0040] The oral compositions of the present invention may be prepared by suitably mixing the ingredients. For instance, in the preparation of a mouthrinse, antibacterial active ingredient comprising magnolia and hops extracts is dispersed in a flavor oil or an alcohol and then added to a mixture of humectants, surfactants, and water. The resulting rinse product is then packaged. Dentifrices are prepared by adding various salts (including fluoride), and sweeteners (e.g., saccharin) to water, where it is mixed. Into another container, all humectants, gums, and polymers are added together. The water mixture described above is added to the container with the humectants, gums, and polymers. The combined ingredients are optionally heated to about 140° to about 160 °F to disperse the gums and polymers. The heated mixture is then cooled to ambient temperatures. The mixture is then combined with abrasives, where it is mixed at high speed under a vacuum for 15 to 20 minutes. The flavor oil (and/or alcohol) and active ingredient is then added to the mixture and mixed under high speed and vacuum until sufficiently dispersed. The surfactant(s) are added and the mixture is again mixed to disperse.

[0041] The 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 the extracts 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. Other conventional additives including humectants, thickeners, surface active agents, water and flavorants may be included as desired.

[0042] The following Examples further illustrate the present invention, but it is understood that the invention is not limited thereto. All amounts and proportions referred to herein and in the appended claims are by weight unless otherwise indicated.

EXAMPLE I

[0043] A dentifrice formulation is prepared containing an antibacterial active ingredient combining 0.3% magnolia extract extracted with HFA-13A, and 0.3% of a hops extract extracted by supercritical CO₂ containing a mixture of HHBAs (hexahydrolupulone at 35% by weight, hexahydrocolupulone at 65% by weight, and having 96% purity) available from John I. Haas, Inc., of Washington, D.C. Further, additional active tartar control active ingredients were added containing tetrasodium pyrophosphate (TSPP), sodium tripolyphosphate (STPP). A copolymer of maleic anhydride and methyl vinyl ether (Gantrez S97 liquid) was also added with the ingredients listed in Table I.

[0044] A dentifrice composition having the ingredients listed in Table I is prepared by the following method. Sodium saccharin, sodium fluoride, tetrasodium pyrophosphate (TSPP), sodium tripolyphosphate (STPP), and any other salts are dispersed in water. The humectants e.g., glycerin and sorbitol, are added to the mixture in a conventional mixer under agitation. 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. Then organic thickeners, carrageenan, and CMC, are added. These ingredients are mixed until a homogenous phase is obtained. The mixture is then transferred to a high-speed vacuum mixer; where the silica abrasives, and the silica thickener are added. The mixture is then

mixed at high speed for from 5 to 30 minutes, under vacuum of from about 20 to 50 mm of Hg, preferably about 30 mm Hg. The flavor oil is weighed out and the hops and magnolia extracts are then added to the flavor oil. The flavor oil and magnolia/hops mixture is added to the mixture. Surfactants, such as sodium lauryl sulfate (SLS) are added last. The resultant product is a homogeneous, semi-solid, extrudable paste or gel product.

TABLE I	
Ingredient	Final Wt. %
Hop Acids Extract (HHBA)	0.3
Magnolia Cortex Extract	0.3
TSPP	1.0
STPP	7.0
Gantrez S97- liquid solution	1.0
Sorbitol	18.69
Glycerin	12.0
Sodium fluoride	0.243
Sodium saccharin	0.3
Sodium hydroxide	1.0
CMC 2000S	0.8
Carrageenan (LB 9505)	0.4
Syloident 783	11.0
Syloident XWA 650	10.0
Zeodent 165	3.5
Sodium lauryl sulfate	1.2
TiO ₂ coated Mica	0.1
Flavor (89-332)	1.0
Blue Color Solution	0.05
Water	Q.S.

[0045] The description of the invention and examples provided herein is merely exemplary in nature and, thus, variations that do not depart from the gist of the invention are intended to be within the scope of the invention. Such variations are not to be regarded as a departure from the spirit and scope of the invention.

CLAIMS

What is claimed is:

1. An oral care composition comprising an ingredient that comprises a compound from an extract of magnolia and a compound from an extract of hops.
2. An oral composition according to claim 1, wherein said active ingredient is present in the oral care composition in an amount of about 0.001 to about 10 weight %.
3. An oral composition according to claim 1, wherein the compound of the magnolia extract is present in the oral composition at a concentration of about 0.001 to about 10% by weight.
4. An oral composition according to claim 1, wherein the compound from the magnolia extract is present in the oral composition at a concentration of about 0.01 to about 3 % by weight.
5. An oral composition according to claim 1, wherein the compound from the magnolia extract is present in the oral composition at a concentration of less than about 1 % by weight.
6. An oral composition according to claim 1, wherein the compound from the hops extract is present in the oral composition at a concentration of about 0.001 to about 10% by

weight.

7. An oral composition according to claim 1, wherein the compound from the hops extract is present in the oral composition at a concentration of about 0.01 to about 3 % by weight.

8. An oral composition according to claim 1, wherein the compound from the hops extract is present in the oral composition at a concentration of less than about 1 % by weight.

9. An oral composition according to claim 1, wherein the compound from the magnolia extract is selected from the group consisting of: magnolol, honokiol, tetrahydromagnolol, and tetrahydrohonokiol.

10. An oral composition according to claim 1, wherein the oral composition comprises magnolol in an amount of about 2 weight % to about 95 weight %.

11. An oral composition according to claim 1, wherein the oral composition comprises honokiol in an amount of about 2 weight % to about 95 weight %.

12. An oral composition according to claim 1, wherein the compound from the hops extract is selected from the group consisting of: lupulone, colupulone, hexahydrolupulone, and hexahydrocolupulone.

13. An oral composition according to claim 1, wherein the oral composition comprises hexahydrolupulone in an amount of about 10 weight % to about 50 weight %.

14. An oral composition according to claim 1, wherein the oral composition comprises hexahydrocolupulone in an amount of about 50 weight % to about 80 weight %.

15. An oral composition according to claim 1, wherein the composition further comprises an ingredient selected from the group: anti-adhesion agents, anti-oxidant agents, anticaries agents, desensitizing agents, whitening agents, tartar control agents, periodontal actives, abrasives, breath freshening agents, malodour control agents, tooth desensitizers, salivary stimulants, viscosity modifiers, diluents, surface active agents, pH modifying agents, humectants, mouth feel agents, sweetening agents, flavor agents, colorants, preservatives, vitamins, compatible enzymes, chlorophyll compounds and combinations thereof.

16. An 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 powder, a confectionary, an animal product, a paste and a gel.

17. A method of preventing the formation of plaque on an oral surface in a mammalian subject comprising:

(a) contacting an oral care composition according to Claim 1 with the oral surface; and

(b) repeating (a) over a period of plurality of days.

18. A method of maintaining oral health in a mammalian subject, the method comprising:

preparing an oral care composition comprising an active ingredient that comprises a compound from an extract of magnolia and a compound from an extract of hops, and contacting said oral care composition to an oral surface.

19. A method according to claim 18, wherein said contacting with said oral surface reduces inflammation of oral tissue.

20. A method according to claim 18, wherein said contacting reduces one or more conditions selected from the group consisting of: plaque formation, caries formation, calculus formation, halitosis, gingivitis, and periodontitis.

21. A method according to claim 18, wherein said contacting is repeated at least one time daily for multiple days.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

US2005/046521

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K8/97 A61K8/34 A61K8/35 A61Q11/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 500 409 B1 (SCHERL DALE S ET AL) 31 December 2002 (2002-12-31) the whole document	1-21
A	US 6 165 447 A (TRIVEDI ET AL) 26 December 2000 (2000-12-26) the whole document	1-21
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 200102 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class C03, AN 1992-420381 XP002376981 & JP 03 121036 B2 (NAKANO SUMESE KK) 25 December 2000 (2000-12-25) abstract	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 April 2006

Date of mailing of the international search report

11/05/2006

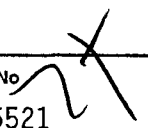
Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fischer, J.P.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. 
PCT/US2005/046521

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/091848 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 21 November 2002 (2002-11-21) the whole document	1-21
A	WO 97/35599 A (DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD; CHUNG, CHONG-PYOUNG; BAE, KI-HWAN; C) 2 October 1997 (1997-10-02) the whole document	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/046521

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 17-21 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

US/US2005/046521

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
US 6165447	A	26-12-2000	
		AT 248579 T	15-09-2003
		AU 761558 B2	05-06-2003
		AU 5610100 A	02-01-2001
		BR 0011623 A	05-03-2002
		CA 2376851 A1	21-12-2000
		CN 1370064 A	18-09-2002
		DE 60004998 D1	09-10-2003
		DE 60004998 T2	22-07-2004
		DK 1185237 T3	29-12-2003
		EP 1185237 A1	13-03-2002
		HK 1044889 A1	28-05-2004
		JP 2003501454 T	14-01-2003
		MX PA01012968 A	30-07-2002
		TW 229606 B	21-03-2005
		WO 0076470 A1	21-12-2000
		ZA 200110414 A	24-04-2003
JP 3121036	B2	25-12-2000	
		JP 4316506 A	06-11-1992
WO 02091848	A	21-11-2002	NONE
WO 9735599	A	02-10-1997	
		AU 2180097 A	17-10-1997
		KR 176015 B1	20-03-1999

(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
29 de junio de 2006 (29.06.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/069209 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 8/97 (2006.01) A61K 8/38 (2006.01)
A61K 8/24 (2006.01) A61Q 11/00 (2006.01)

(21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/US2005/046521

(22) Fecha de Presentación Internacional:
21 de diciembre de 2005 (18.11.2005)

(25) Lenguaje de entrega: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
60/639,330 22 de diciembre de 2004 (21.12.2004) US
11/244,693 6 de octubre de 2005 (06.10-2005) US

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US): COLGATE-PALMOLIVE COMPANY [US/US]; 300 Park Avenue, New York, NY 10022 (US)

(72) Inventores; e

(75) Invenntores/Solicitantes (solo para US): TRIVEDI, Harsh, M. [US/US]; 134 Grantham Drive, Somerset, New Jersey 08873 (US). XU, Tao [US/US]; 41 Jernee Drive, East Brunswick, New Jersey 08816 (US). HERLES, Susan, M. [US/US]; 139 Old Clinton Road, Flemington, New Jersey 08822 (US).

(74) Agente: BULLOCK, Krystine, A.; COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, 909 River Road, Piscataway, NJ 08855-1343 (US).

(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, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HY, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MAMD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UAM UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Publicado:

— con el informe de búsqueda internacional

— Antes del vencimiento del límite de tiempo para corregir las reivindicaciones y a ser republicado en el evento de recibir 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: COMPOSICION PARA EL CUIDADO BUCAL ANTIBACTERIANA Y ANTIINFLAMATORIA

(57) Resumen: Se proporciona una composición oral antibacteriana y antiinflamatoria que tiene una combinación de ingredientes activos que comprende uno o mas compuestos activos de un extracto de magnolia y un extracto de lúpulo. Preferiblemente los compuestos activos de extracto de magnolia comprenden honokiol y magnolol, y los compuestos activos del extracto de lúpulo comprenden ácidos beta hexahidrogenados. La composición oral puede estar en forma de un enjuague bucal o un dentífrico, incluyendo crema dental, geles, polvos, confites, pastillas, productos animales, y similares. También se proporcionan métodos para hacer y utilizar la composición oral.

COMPOSICIÓN PARA CUIDADO BUCAL ANTIBACTERIANA Y ANTIINFLAMATORIA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad respecto de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos número 60/639.330, presentada el 22 de diciembre de 2004, cuyo contenido se incluye en la presente por referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La placa dental es un depósito blando que se forma en las superficies de los dientes. La placa se encuentra compuesta por una acumulación de bacterias y sub-productos de bacterias. Por lo general se cree que la placa dental se forma como un sub-producto del crecimiento bacteriano y que comprende una capa microbiana espesa conformada por una masa de microorganismos incrustados en una matriz de polisacáridos. La placa se adhiere con tenacidad a la superficie de los dientes, especialmente en las superficies irregulares y rugosas, y típicamente se encuentra en el margen gingival, en rajaduras del esmalte, y en la superficie de cálculos dentales desarrollados.

[0003] La gingivitis es la inflamación o la infección de las encías y de los huesos alveolares que sostienen a los dientes. Por lo general se cree que la gingivitis es causada por bacterias en la boca (especialmente la bacteria instigada en la formación de placas) y las toxinas formadas como sub-productos de la bacteria. Por lo general se cree que la periodontitis sucede cuando la placa sin extraer se endurece en un cálculo (sarro) que afecta a los ligamentos periodontales. La periodontitis es un estado empeorado progresivo de la enfermedad, cuando se la compara con la gingivitis. A medida que la placa y el cálculo continúan su desarrollo, las encías comienzan a retrotraerse de los dientes y en los huecos resultantes se forman bolsas, que en última instancia puede resultar en la destrucción del hueso y del ligamento periodontal. Estas reacciones llevan a la destrucción de la estructura de soporte, una infección permanente y potencialmente, la subsiguiente pérdida de los dientes.

[0004] Una amplia variedad de agentes antibacterianos se sugirieron en la técnica para retardar la formación de placas y de infecciones bucales relacionadas con la formación de placas. Es difícil predecir la eficacia anti-placa de los compuestos antibacterianos cuando se los incorpora en una composición para el cuidado bucal junto con otros ingredientes activos. Sumado a ello, muchos agentes antibacterianos pueden interactuar en forma negativa con uno o más componentes del vehículo de suministro del producto para el cuidado bucal. Sin perjuicio de la eficacia de ciertos agentes antibacterianos, existe un interés permanente en el campo del cuidado bucal por el desarrollo de composiciones para el cuidado bucal que mejoren el tratamiento tanto de la formación de placas como del sarro, así como también para disminuir la inflamación relacionada con la gingivitis y periodontitis. Sería ventajoso poder contar con un ingrediente activo que sea eficaz para combatir la placa y las enfermedades de las cavidades bucales, y que además brinde efectos antiinflamatorios en la cavidad bucal. Adicionalmente, se desean composiciones orales que contengan ingredientes activos de base natural o botánica.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

[0005] La invención proporciona una composición para el cuidado bucal cuyo contenido e ingredientes comprenden un compuesto de un extracto de magnolia y un compuesto de un extracto de lúpulo. También se proporciona un método para prevenir la formación de placa en una superficie bucal de un sujeto mamífero que comprende: (a) el contacto del cuidado oral con una superficie bucal; y (b) su repetición (a) durante un período de varios días.

[0006] En otra realización, la invención proporciona un método para mantener la salud bucal en un individuo mamífero, el método comprende (a) la preparación de una composición de cuidado bucal que comprende un ingrediente activo que

28 31

comprende un compuesto de un extracto de magnolia y un compuesto de un extracto de lúpulo, y (b) el contacto de dicha composición para el cuidado bucal con una superficie bucal.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

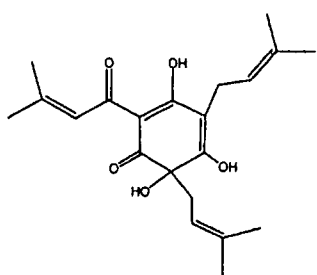
[0007] De conformidad con la presente invención, se proporciona una composición oral anti-placa, anti-gingivitis y antiinflamatoria que presenta una combinación de uno o más compuestos activos aislados de un extracto de magnolia junto con uno o más compuestos activos aislados de un extracto de lúpulo. Las composiciones orales de la presente invención inhiben el desarrollo de varias bacterias bucales que se encuentran implicadas en la formación de placas y en el desarrollo de enfermedades bucales. Por ejemplo, las composiciones orales de la presente invención son bactericidas contra bacterias orales importantes, tales como *S. mutans*, *F. nucleatum*, *V. parvula*, *A. naeslundii*, y *P. gingivitis* tal como fuera evaluado mediante el test *in vitro* de Concentración Inhibitoria Mínima ("*Minimal Inhibitory Concentration*") (MIC). La composición oral de la presente invención se aplica a las superficies bucales en la cavidad bucal, y promueve una buena salud bucal generalizada, con inclusión de la prevención de la formación de placa, caries, cálculo, halitosis, gingivitis, y periodontitis, por ejemplo. Por ejemplo, en una realización de la presente invención, en donde una composición para el cuidado bucal comprende un vehículo de suministro aceptable en términos bucales y una cantidad segura y efectiva de la combinación de un extracto de lúpulo y un extracto de magnolia, se observó que la actividad antibacteriana es altamente eficaz contra tanto bacteria gram-positiva como gram-negativa.

[0008] Entre los componentes de la composición oral se incluyen extractos de la planta de *Humulus lupulus*. Dichos extractos incluyen ácidos de lúpulo, tales como ácidos alfa, ácidos beta, ácidos isoalfa, ácidos roisoalfa, ácidos tetrahydro-isoalfa y ácidos hexahidro-isoalfa.

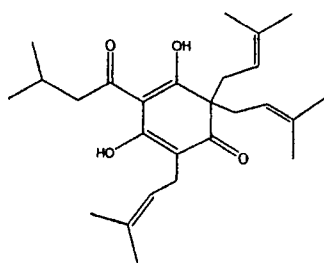
[0009] Las composiciones de la presente invención comprenden al menos un compuesto activo que se encuentra en el extracto de lúpulo. Tal como se refiere al mismo en la presente, dicho "extracto" de lúpulo es un extracto de flores de lúpulo secas, vitícula, sarmiento, u otra parte de una planta de la familia de *Cannabaceae*, en especial de la planta *Humulus lupulus* (en adelante "lúpulo"), o un equivalente sintético o semi-sintético de dicho extracto o un componente activo de dicho extracto. En ciertas realizaciones de la presente invención, el ingrediente activo en la composición oral comprende uno o más compuestos activos que fueron aislados de un extracto de lúpulo. En otras realizaciones, el ingrediente antibacteriano comprende un extracto de lúpulo que contiene uno o más compuestos activos. Las expresiones extracto de lúpulo (que incluye el extracto y al menos un compuesto activo) y uno o más compuestos activos de un extracto de lúpulo se utilizan en forma intercambiable en la presente.

[0010] De esta manera, de conformidad con la presente invención, los ácidos de lúpulo se extraen de la planta de lúpulo utilizando cualquier método de extracción adecuado conocido por aquellos con experiencia en la técnica. Un compuesto activo principal dentro del extracto de lúpulo es ácido orgánico humulona, también generalmente conocido como ácido alfa. Los ácidos alfa constituyen aproximadamente un 10 a un 15 por ciento por peso en los lúpulos secos y más del 50% por peso de dióxido de carbono de extracto de lúpulo.

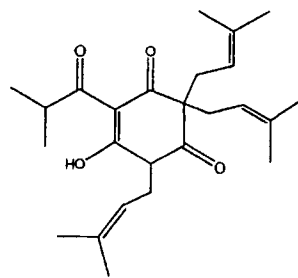
[0011] Entre los ácidos de lúpulo que se pueden utilizar en la composición de la invención a modo de ejemplo se incluye, humulona, lupulona y colupulona, cuyas estructuras se muestran a continuación.



Humulona



Lupulona



Colupulona

[0012] En varias realizaciones, el o los extractos de lúpulo seleccionados preferentemente comprenden ácidos beta hidrogenados, con inclusión de lupulonas y colupulonas, derivados y análogos de estos así como también sales de los mismos aceptables en términos farmacéuticos.

[0013] También se incluyen ácidos hexahidrobeta ("HHBA") tales como hexahidrolupulona y hexahidrocolupulona y mezclas de ellos. En ciertas realizaciones, los compuestos activos preferidos de extracto de lúpulo pueden ser los HHBAs hidrogenados.

[0014] Las lupulonas hidrogenadas se pueden preparar mediante cualquier medio conocido en la técnica con inclusión de los métodos descriptos por Riedl (Ber. 89:1863 (1956) o por Carson (*J. Am. Chem. Soc.* 73:1850 (1951)) o que se describen en la Patente de los Estados Unidos Número 5.082.975, cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia.

[0015] Adicionalmente, la concentración de extracto de lúpulo en la composición para el cuidado bucal depende de la concentración relativa de los compuestos activos en el extracto, y como tal, se contempla que la cantidad de extracto de lúpulo o de compuestos activos presente puede variar, tal como será reconocido por cualquiera con experiencia en la técnica. Por ejemplo, una mezcla de ácidos beta hidrogenados (HHBA) de utilidad para la presente invención comprende lupulonas (específicamente, hexahidrolupulona al 35% por peso y hexahidrocolupulona al 65% por peso). Dichas mezclas se pueden obtener comercialmente, tal como por ejemplo la que ofrece Haas Hop Products, Inc., de Washington D.C., Estados Unidos.

[0016] Como se entiende en la técnica, la cantidad a ser incluida en la composición debe ser segura y efectiva, por ejemplo, crecimiento microbiano, en el lugar a ser aplicada del huésped a ser tratado, sin efectos colaterales adversos no debidos (tales como toxicidad, irritación o respuesta alérgica), proporcional a la relación beneficio/riesgo al ser utilizada en la forma presentada en esta invención. La "cantidad segura y efectiva" específica variará según factores tales como la afección que se busca tratar en particular, el estado físico del paciente, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente (en caso de existir), la forma de dosificación específica a utilizar, el excipiente que se utilice, la solubilidad del ingrediente activo que se encuentra presente, y el régimen de administración de la composición oral que se desee aplicar.

[0017] En varias realizaciones, el extracto de lúpulo o uno o más de sus compuestos activos se utilizan para preparar composiciones orales de la presente invención, tales como dentífricos, geles y enjuagues bucales. La concentración de ingrediente antibacteriano que contiene al menos un compuesto activo derivado de un extracto de lúpulo en la composición para el cuidado bucal depende de la concentración relativa de los compuestos activos en el extracto, o la pureza de los compuestos, y como tal, se contempla que la cantidad de extracto de lúpulo o de compuestos activos presente puede variar, tal como lo reconocerá una persona con experiencia en la técnica. Sumado a ello, la concentración de los ingredientes activos típicamente depende de la forma que tome la composición oral. Por ejemplo, los enjuagues

74 133

bucales típicamente presentan una concentración relativamente baja de un ingrediente activo, mientras que los dentífricos, los geles o los polvos dentales presentan una mayor concentración para lograr la misma administración de la dosis, debido a la facilidad de dispersión. De la misma forma, las composiciones de productos confitados típicamente presentan una concentración relativamente alta de ingrediente activo para permitir una dispersión suficiente a medida que se disuelven o se mastican.

[0018] En ciertas realizaciones, uno o más componentes activos (que se pueden incluir en la forma de un extracto de lúpulo o de derivados de extracto de lúpulo) se incorporan en la composición oral en una cantidad segura y efectiva, típicamente en un rango de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10% en peso total de la composición oral. En otras realizaciones, el o los componentes activos o la totalidad del extracto de lúpulo se encuentran en una concentración desde entre aproximadamente 0,001 a aproximadamente 3% de la composición oral. En otra realización, el o los ingredientes activos comprenden menos del 1% de la composición oral, y en ciertas realizaciones se encuentran entre aproximadamente 0,02 a aproximadamente 1% por peso.

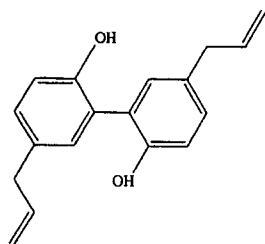
[0019] Las composiciones de la presente invención contienen al menos un compuesto activo que se encuentra en el extracto de magnolia. Tal como se hace referencia en la presente, dicho "extracto" de magnolia es un extracto de corteza seca, corteza de árbol, de una planta de la familia de *Magnoliaceae*, tal como *Magnolia officinalis* (en adelante "magnolia") o un equivalente sintético o semi-sintético de dicho extracto o un componente activo del mismo. En ciertas realizaciones de la presente invención, el ingrediente antibacteriano en la composición activa comprende uno o más componentes activos que fueron aislados de un extracto de magnolia. En otras realizaciones, el ingrediente antibacteriano comprende un extracto de magnolia. La expresión extracto de magnolia (que incluye el extracto y al menos un componente activo) y uno o más componentes activos de un extracto de magnolia se utilizan en la presente en forma intercambiable.

[0020] Preferentemente, los extractos de *Magnolia Cortex* (la corteza de *Magnolia officinalis*) contienen compuestos activos entre los que se incluyen los siguientes: magnolol, honokiol, tetrahidromagnolol, y tetrahidrohonokiol, que demostraron poseer propiedades bactericidas contra bacterias bucales representativas, *S. mutans*, *F. nucleatum*, *V. parvula*, *A. naeslundii*, *P. gingivitis* en el test *in vitro* de Concentración Inhibitoria Mínima ("*Minimal Inhibitory Concentration*") (MIC). Se debe notar que cualquier planta de la familia *Magnoliaceae* es adecuada para la presente invención y se puede utilizar en realizaciones alternativas. Preferentemente, tal que el extracto comprenda una concentración efectiva en términos antimicrobianos de un compuesto seleccionado del grupo conformado por magnolol, honokiol, tetrahidromagnolol, tetrahidrohonokiol, y mezclas de ellos.

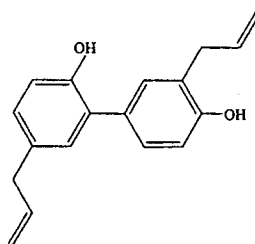
[0021] En una realización, el extracto de magnolia se puede obtener de la corteza de la planta de Magnolia seca y se puede preparar mediante cualquier método conocido o a ser desarrollado en la técnica.

[0022] En varias realizaciones, se prefiere que el extracto de magnolia contenga magnolol, honokiol, o ambos, cuya estructura se muestra a continuación.

Magnolol



Honokiol



Adicionalmente, análogos hidrogenados de tetrahidromagnolol y tetrahidrohonokiol de magnolol y honokiol, se pueden preferir e incluir en la composición como parte del extracto.

[0023] En varias realizaciones, el extracto de magnolia de la presente invención puede estar compuesto por magnolol desde aproximadamente 2% a aproximadamente 95%. En una realización, magnolol puede estar presente en el extracto desde aproximadamente un 5% a aproximadamente un 50%. En ciertas realizaciones, magnolol se puede presentar en el extracto desde aproximadamente 30-50%. En varias realizaciones de la presente invención, el honokiol puede estar presente en el extracto desde aproximadamente el 2 a aproximadamente el 95%. En una realización de la presente invención, el honokiol puede estar presente en el extracto desde aproximadamente el 5 a aproximadamente el 50%. En ciertas realizaciones, el honokiol puede estar presente en el extracto desde aproximadamente 30 – 50%.

[0024] En varias realizaciones de la presente invención, la composición para el cuidado bucal comprende una cantidad segura y efectiva de uno o más compuestos activos del extracto de magnolia. Adicionalmente, la concentración de uno o más compuestos activos (o el extracto de magnolia que contiene los compuestos activos) en la composición para el cuidado bucal depende de la cantidad relativa de concentración de los compuestos activos en el extracto, y como tal, se contempla que la cantidad de extracto de magnolia presente puede variar tal como será advertido por una persona con experiencia en la técnica. En varias realizaciones de la presente invención, uno o más compuestos activos (o el extracto de magnolia misma) se encuentran presentes en la composición para el cuidado bucal desde aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 10%. En una realización, uno o más de los compuestos activos o el extracto de magnolia se encuentran presentes en la composición para el cuidado bucal desde aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 3%. En otras realizaciones, el o los compuestos activos o el extracto de magnolia se encuentran presentes en menos del 1% por ejemplo el extracto se encuentra presente en una concentración desde aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 1%. En una realización preferida, el o los compuestos activos o el extracto de magnolia se encuentran presentes en la composición para el cuidado bucal en una concentración de aproximadamente el 0,3%.

[0025] En varias realizaciones, la composición es una composición para el cuidado bucal que contiene uno o más compuestos activos de un extracto de magnolia y uno o más compuestos activos de un extracto de lúpulo. Sin embargo, ingredientes activos antibacterianos, anti-oxidantes y/o antiinflamatorios adicionales se pueden incluir en las composiciones para el cuidado bucal. Si se agregan, los ingredientes activos antibacterianos no deberían reaccionar con o disminuir la eficacia o la biodisponibilidad del extracto de magnolia.

[0026] Entre los agentes adecuados antibacterianos, antiinflamatorios y/o antioxidantes para su uso además de los extractos de magnolia y de lúpulo de la presente invención se incluye cualquiera conocido en la técnica, botánicos o sintéticos, vitaminas, agentes proteínicos, péptidos, minerales, sales y/o biológicos.

[0027] Otros extractos naturales que son agentes antimicrobianos conocidos son aquellos que aparecen en la lista del Diccionario y el Manual Internacional de Ingredientes Cosméticos ("*International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook*"), Tenth. Ed., 2004, cuyo contenido se incorpora a la presente por referencia.

34 35

[0028] En varias realizaciones, los agentes adicionales agregados a la composición oral de la presente invención comprenden desde aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 10%, preferentemente desde aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5%, más preferentemente desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 3%, dependiendo de la concentración de los compuestos activos y la forma de la composición oral.

[0029] En ciertas realizaciones, las composiciones orales de la presente invención opcionalmente comprenden uno o más ingredientes activos adicionales. Dicho material debe ser operable para la prevención o para el tratamiento de una afección o de una enfermedad del tejido duro o blando de la cavidad bucal, para la prevención o el tratamiento de una afección o de una enfermedad psicológica, localizada o sistémica, o para brindar un beneficio en términos de cosmética. Entre los activos para el cuidado bucal opcionales útiles en la presente se incluyen los agentes antibacterianos, agentes anti-placa, agentes anti-adhesión, agentes anti-oxidantes, anti-caries, antiinflamatorios, agentes desensibilizantes, agentes blanqueadores, agentes para el control del sarro, activos periodontales, nutrientes, abrasivos, agentes refrescantes del aliento, agentes de control del mal aliento, desensibilizantes dentales, estimulantes de saliva, y cualquier combinación de ellos, tales como aquellas conocidas por aquellos con experiencia en la técnica.

[0030] Varios activos para el cuidado bucal opcionales se pueden incluir en la composición de la presente invención con inclusión de aquellos descritos precedentemente, tales como agentes antibacterianos, agentes anti-placa, anti-adhesión (que impiden la adhesión de la placa a la superficie del esmalte), anti-oxidantes (tales como la Vitamina E o la coenzima Q10), agentes anticaries, agentes desensibilizantes (tales como citrato de potasio, tartrato potásico, cloruro potásico, sulfato potásico y nitrato potásico), agentes blanqueadores (tales como, peróxido de urea, percarbonato sódico y polivinilpirrolidona- H_2O_2); enzimas compatibles; agentes antiinflamatorios (tales como, agentes esteroideos con inclusión de flucinolona e hidrocortisona, y agentes no esteroideos (NSAIDs), agentes de control de sarro, activos periodontales, compuestos de clorofila, nutrientes (tales como vitaminas, minerales, lipotrópicos, aceite de pescado, coenzimas y del estilo) abrasivos, refrescantes de aliento/agentes de control de mal aliento (tales como sales de zinc tal como gluconato de zinc, citrato de zinc, cloruro de zinc, y α -ionona), y estimulantes salivares (tales como ácido cítrico, láctico, málico, succínico, ascórbico, atípico, fumárico y tartárico); y cualquier otro ingrediente adecuado para el cuidado bucal conocido por aquellos con experiencia en la técnica.

[0031] En varias realizaciones, las composiciones orales de la presente invención comprenden agentes anti-tártaricos para impedir y/o minimizar la formación de cálculos. Uno o más de dichos agentes puede estar presente.

[0032] Entre los agentes anti-cálculo adecuados se encuentran los siguientes, sin limitarse a ellos: fosfatos y polifosfatos. Las sales de fosfato y polifosfato generalmente se utilizan en la forma de sus especies catiónicas solubles en aguas neutralizadas parcial o totalmente (por ejemplo, sales potásicas, sódicas o amónicas). De esta manera, entre las sales inorgánicas de fosfato y polifosfato inorgánicas de utilidad a modo de ejemplo se incluyen cationes monovalentes con fosfatos monobásicos, dibásicos y tribásicos; tripolifosfato y tetrapolifosfato; di-, tri- y tetra-pirofosfatos; y ciclofosfatos (también generalmente conocidos en la técnica como "metafosfatos"). Entre los cationes monovalentes de dichas sales de fosfato útiles se incluye hidrógeno, metales monovalentes, con inclusión de metales alquil y amonio, por ejemplo.

[0033] También se pueden utilizar policarboxilatos aniónicos sintéticos en las composiciones dentífricas de la presente invención como agente acrecentador de la eficacia para ciertos ingredientes activos, con inclusión de agentes antibacterianos, anti-tartaricos u otros agentes activos dentro de la composición oral. Dichos policarboxilatos aniónicos generalmente se emplean en la forma de sus ácidos libres o preferentemente metal alquil soluble en agua parcial o más preferentemente totalmente neutralizado (por ejemplo, potasio preferentemente sodio) o sales de amonio. Tal como se menciona más arriba, entre los copolímeros preferidos son aquellos de anhídrido o ácido maleico con otro monómero no

36

saturado polienizable etilínicamente, preferentemente metilviniléter / anhídrido maleíco que presenta un peso molecular aproximado (M.W.) de aproximadamente 30.000 a aproximadamente 2.500.000 más preferentemente aproximadamente 30.000 a aproximadamente 2.000.000. Ejemplos de estos copolímeros se encuentran a disposición ofrecidos por ISP corporation bajo la marca comercial Gantrez, por ejemplo AN 139 (M.W. 1.100.000), AN 119 (M.W. 200.000); S-97 Grado Farmacéutico (M.W. 1.500.000), AN 169 (M.W. 2.000.000) y AN 179 (M.W. 2.400.000); en donde el copolímero preferido es S-97 Grado Farmacéutico (M.W. 1.500.000).

[0034] El policarboxilato aniónico se emplea en ciertas realizaciones en cantidades efectivas para lograr el acrecentamiento de la eficacia que se desea de un antibacteriano, anti-tartárico u otro agente activo dentro de la composición dentífrica. Generalmente, los policarboxilatos aniónicos se encuentran presente dentro de la composición dentífrica desde aproximadamente 0,05% a aproximadamente 5% por peso, preferentemente desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2,5% por peso.

[0035] Transportadores aceptables para su uso bucal dentro de la invención incluyen los componentes usuales de las pastas dentales, polvos dentales, pastas para profilaxis, enjuagues bucales, pastillas, gomas y del estilo, y que a continuación se describen por completo. La selección de componentes transportadores específicos depende de la forma que se desee dar al producto, con inclusión de dentífricos, enjuagues, geles y productos confitados.

[0036] Tal como será reconocido por aquellas personas con experiencia en la técnica, las composiciones orales de la presente invención opcionalmente incluyen otros materiales, tales como, por ejemplo, modificadores de viscosidad, diluyentes, agentes activos superficiales, tales como surfactantes, emulsificantes, y moduladores de espuma, agentes modificadores de pH, abrasivos, humectantes, emolientes, hidratantes, agentes de sensación bucal, agentes endulzantes, agentes saborizantes, colorantes, conservantes y combinaciones de ellos. Queda entendido que mientras los atributos generales de cada una de las categorías de materiales mencionadas más arriba pueden variar, pueden presentar algunos atributos comunes y cualquiera de esos materiales puede ser útil para múltiples propósitos dentro de dos o más de dichas categorías de materiales. Preferentemente, dichos materiales transportadores se seleccionan conforme a su compatibilidad con el ingrediente activo y comprenden un extracto de magnolia y un extracto de lúpulo, así como también otros ingredientes de la composición.

Espesantes

[0037] En varias realizaciones, tal como aquellas para pastas dentales, cremas y geles, la composición oral contiene un espesante o agente gelificante natural o sintético, y aquellos que no son espesantes de sílices, se incluyen gomas y coloides naturales y sintéticos. Dichos espesantes adecuados incluyen polímeros que suceden naturalmente tales como carrageninas, goma xántica, espesante sintético tal como poliglicoles de diferentes pesos moleculares bajo el nombre comercial Polyox y polímeros de celulosa tales como hidroxiethylcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Entre otros espesantes inorgánicos se incluyen las arcillas naturales y sintéticas tales como arcillas hectoritas cáliz, silicato de litio y magnesio (laponite) y silicato de magnesio y aluminio (Veegum). Otros espesantes adecuados son la hectorita sintética, arcilla compleja coloidal sintética de silicato de metal alcalino y magnesio disponible por ejemplo como Laponita (por ejemplo, CP, SP 2002,D) comercializado por *Laporte Industries Limited*. Análisis de Saponita D muestran, aproximadamente, 58,00% SiO₂, 25,40% MgO, 3,05% Na₂O, 0,98% Li₂O, y algo de agua y rastros de metales, y presenta una gravedad específica real de 2,53 y una densidad a granel aparente (g/mL a 8% de humedad) de 1,0. En ciertas realizaciones, el agente espesante se encuentra presente en la composición dentífrica en cantidades de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10%, preferentemente aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,0%. Entre otros espesantes adecuados se incluye el moho irlandés, la goma de tragacanto, el almidón, la polivinilpirrolidona, la

34 31

hidroxietilpropilcelulosa, la hidroxibutilmetilcelulosa, la hidroxipropil metilcelulosa, la hidroxiethylcelulosa (por ejemplo, disponible como Natrosol), carboximetil celulosa de sodio, y el sílice coloidal tal como el finamente molido Syloid (por ejemplo, 244).

[0038] En varias realizaciones, la presente invención proporciona un método para promover la salud bucal en la cavidad oral y para el tratamiento de la placa y de la gingivitis en una superficie bucal de un individuo mamífero. El método comprende la preparación de una composición para el cuidado bucal un vehículo oralmente aceptable y uno o más compuestos activos de un extracto de magnolia y uno o más compuestos activos de un extracto de lúpulo. Entonces, la composición para el cuidado bucal se pone en contacto con una o más superficies bucales en la cavidad oral. En ciertas realizaciones, cuando la composición oral se pone en contacto con una o más superficies bucales en la cavidad oral, la composición oral produce el efecto de disminuir la inflamación del tejido bucal.

[0039] De esta manera, en varias realizaciones de la presente invención, la composición para el cuidado bucal se prepara en forma de dentífrico, producto confitado o lavado bucal. La composición oral preferentemente se aplica en forma regular a una superficie bucal, preferentemente en forma diaria, al menos una vez por día durante varios días, pero alternativamente se puede aplicar cada dos o tres días. Más preferentemente, la composición oral se aplica a las superficies bucales de 1 a 3 veces por día, a un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 10, generalmente aproximadamente 5,5 a aproximadamente 8, preferentemente aproximadamente 6 a 8, durante al menos 2 semanas por hasta 8 semanas o más tiempo hasta de por vida.

[0040] Las composiciones orales de la presente invención se pueden preparar en forma adecuada mediante la mezcla de los ingredientes. Por ejemplo, en la preparación de un enjuague bucal, el ingrediente antibacteriano activo que comprende extractos de magnolia y de lúpulo se dispersa en un aceite saborizante o en un alcohol y luego se agrega a una mezcla de humectantes, surfactantes y agua. Entonces, el producto de enjuague resultante se empaca. Los dentífricos se preparan mediante el agregado de varias sales (con inclusión de fluoruro), y endulzantes (por ejemplo, sacarina) al agua, en donde se mezcla. En otro contenedor, todos los humectantes, las gomas y los polímeros se agregan al mismo tiempo. La mezcla de agua descripta más arriba se agrega al contenedor con los humectantes, las gomas y los polímeros. Opcionalmente, se calientan los ingredientes combinados entre aproximadamente 140° y aproximadamente 160° F para dispersar las gomas y los polímeros. Entonces, la mezcla calentada se enfría a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se combina con abrasivos, en donde se mezcla a alta velocidad al vacío durante 15 a 20 minutos. Entonces, se agrega el aceite saborizante (y/o alcohol) y el ingrediente activo a la mezcla y se mezcla a alta velocidad y al vacío hasta que se disperse lo suficiente. Se agrega el o los surfactantes y se vuelve a mezclar para lograr su dispersión.

[0041] La composición oral de esta invención se puede incorporar en productos confitados y tropos. Los métodos para la formación de productos confitados (por ejemplo, goma) o tropos (por ejemplo, pastillas) son bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica, y se pueden preparar mediante el batido de los extractos en una base de goma tibia o recubrir la capa exterior con una base de goma (por ejemplo, jelutona, látex de goma, resinas de vinilita, entre otros), deseablemente con plastificantes o ablandadores convencionales, azúcar u otros endulzantes o carbohidratos tales como glucosa, sorbitol y del estilo. Si se desea se pueden incluir otros aditivos convencionales tales como humectantes, espesantes, agentes de superficie activos, agua y saborizantes.

[0042] Los siguientes ejemplos ilustran aún más la presente invención, pero se entiende que la invención no se encuentra limitada por dichos ejemplos. Todas las cantidades y las proporciones a las que se hace referencia en la presente y en las reivindicaciones adjuntas son por peso, salvo que se indique lo contrario.

EJEMPLO 1

[0043] Se prepara una formulación de dentífrico que contiene un ingrediente activo antibacteriano mediante la combinación de 0,3% de extracto de magnolia con HFA-13A, y 0,3% de un extracto de lúpulo extraído mediante CO₂ supercrítico que contiene una mezcla de HHBAs (hexahidrolupulona al 35% por peso, hexahidrocopulona al 65% por peso, y que presenta un 96% de pureza) disponible de *John I. Haas, Inc* de Washington D.C. Además, se agregaron otros ingredientes activos para el control del sarro que contienen pirofosfato tetrasódico (TSPP), tripolifosfato sódico (STTP). También se agregó un copolímero de anhídrido maleico y metil vinil éter (Gantrez S97 líquido) junto con los ingredientes que se incluyen en la Tabla I.

[0044] Se prepara una composición dentífrica que presenta los ingredientes que se listan en la Tabla I mediante la aplicación del método que se describe a continuación. Se dispersa en agua sacarina sódica, fluoruro de sodio, pirofosfato tetrasódico (TSPP) y tripolifosfato sódico (STTP) junto con cualquier otra sal. Se agregan los humectantes, por ejemplo glicerina y sorbitol, a la mezcla en un mezclador convencional por agitación. La mezcla que se obtiene se agita hasta que se forma una fase de gel homogéneo. A la fase de gel se le agrega un pigmento tal como TiO₂, y cualquier ácido o base (por ejemplo, NaOH) necesario para ajustar el pH de 6 a 7. Luego, se agregan espesantes orgánicos, carragenina y CMC. Se mezclan estos ingredientes hasta que se obtiene una fase homogénea. Luego, se transfiere la mezcla a una mezcladora al vacío de alta velocidad; en donde se agregan los abrasivos de sílice y el espesante de sílice. Entonces, se mezcla a alta velocidad durante 5 a 30 minutos, al vacío de aproximadamente 20 a 50 mm de Hg, preferentemente aproximadamente 30 mm Hg. Se pesa el aceite saborizante y luego se agregan los extractos de lúpulo y de magnolia al aceite saborizante. La mezcla de aceite saborizante y magnolia/lúpulo se agrega a la mezcla. Por último se agregan surfactantes tales como lauril sulfato sódico (SLS). El producto que se obtiene es un producto en pasta o en gel homogéneo, semi-sólido, extrudible.

TABLA I	
Ingrediente	% peso total
Extractos ácidos de lúpulo (HHBA)	0,3
Extracto de <i>Magnolia Cortex</i>	0,3
TSPP	1,0
STPP	7,0
Gantrez S97 – solución líquida	1,0
Sorbitol	18,69
Glicerina	12,0
Fluoruro de sodio	0,243
Sacarina de sodio	0,3
Hidróxido de sodio	1,0
CMS 2000S	0,8
Carragenina (LB 9505)	0,4
Syloident 783	11,0
Syloident XWA 650	10,0
Zeodent 165	3,5
Lauril sulfato sódico	1,2
Mica recubierta TiO ₂	0,1
Saborizante (89-332)	1,0
Solución de color azul	0,05
Agua	Q.S.

[0045] La descripción de la invención y los ejemplos que se proporcionan en la presente son meramente ilustrativos por naturaleza y, por tanto, las variaciones no se alejan de la esencia de la invención y se pretenden se encuentren dentro del alcance de la invención. Dichas variaciones no se deben considerar como alejadas del espíritu ni del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es lo siguiente:

1. Una composición para el cuidado bucal que comprende un ingrediente que comprende un compuesto de un extracto de magnolia y un compuesto de un extracto de lúpulo.
2. Una composición oral de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicho ingrediente activo se encuentra en la composición para el cuidado bucal en una cantidad de desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10% en peso.
3. Una composición oral de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto de extracto de magnolia se encuentra en la composición para el cuidado bucal en una concentración de desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10% en peso.
4. Una composición oral de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto de extracto de magnolia se encuentra en la composición oral en una concentración de desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3% en peso.
5. Una composición oral de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto de extracto de magnolia se encuentra en la composición oral en una concentración menor a aproximadamente el 1% en peso.
6. Una composición oral de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto de extracto de lúpulo se encuentra en la composición oral en una concentración de desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10% en peso.
7. Una composición oral de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto de extracto de lúpulo se encuentra en la composición oral en una concentración de desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3% en peso.
8. Una composición oral de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto de extracto de lúpulo se encuentra en la composición oral en una concentración menor a aproximadamente el 1% en peso.
9. Una composición oral de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto de extracto de magnolia selecciona del grupo conformado por: magnolol, honokiol, tetrahidromagnolol y tetrahidrohonokiol.
10. Una composición oral de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición oral comprende magnolol en una cantidad de aproximadamente el 2 % del peso a aproximadamente el 95% del peso.
11. Una composición oral de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición oral comprende honokiol en una cantidad de aproximadamente el 2 % del peso a aproximadamente el 95% del peso.
12. Una composición oral de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto de extracto de lúpulo selecciona del grupo conformado por: lupulona, colupulona, hexahidrolupulona y hexahidrocolupulona.
13. Una composición oral de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición oral comprende hexahidrolupulona en una cantidad de aproximadamente 10% del peso a aproximadamente el 50% del peso.
14. Una composición oral de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición oral comprende hexahidrocolupulona en una cantidad de aproximadamente 50% del peso a aproximadamente 80% del peso.
15. Una composición oral de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición comprende además un ingrediente seleccionado del grupo conformado por: agentes anti-adhesión, agentes anti-oxidantes, agentes anticaries, agentes desensibilizantes, agentes blanqueadores, agentes para el control de sarro, activos periodontales, abrasivos, agentes refrescantes del aliente, agentes para el control del mal aliento, desensibilizantes dentales, estimulantes salivales, modificadores de viscosidad, diluyentes, agentes activos superficiales, agentes de modificación de pH, humectantes, agentes de sensación bucal, agentes endulzantes, agentes saborizantes, colorantes, conservantes, vitaminas, enzimas compatibles, compuestos de clorofila y combinaciones de éstos.
16. Una composición para el cuidado bucal de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición para el

~~XX~~

40

cuidado bucal se presenta en una de las formas seleccionadas del grupo que consiste de: enjuague bucal, un polvo, un producto confitado, un producto animal, una pasta y un gel.

17. • Un método para prevenir la formación de placa en una superficie bucal en un sujeto mamífero que comprende:
 - a) el contacto de una composición para el cuidado bucal de conformidad con la reivindicación 1 con la superficie bucal; y
 - b) la repetición de (a) sobre un periodo de pluralidad de días.
18. Un método para mantener la salud bucal en un sujeto mamífero, el método que comprende:
la preparación de una composición para el cuidado bucal que comprende un ingrediente activo que comprende un compuesto de un extracto de magnolia y un compuesto de un extracto de lúpulo, y
el contacto de dicha composición para el cuidado bucal con una superficie bucal.
19. Un método de conformidad con la reivindicación 18, en donde dicho contacto con la superficie bucal mencionada reduce la inflamación del tejido bucal.
20. Un método de conformidad con la reivindicación 18, en donde dicho contacto reduce una o más afecciones de las seleccionadas del grupo conformado por: formación de placa, formación de caries, formación de cálculo, halitosis, gingivitis y periodontitis.
21. Un método de conformidad con la reivindicación 18, en donde dicho contacto se repite al menos una vez al día durante varios días.

~~42~~

41

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporciona una composición oral antibacteriana y antiinflamatoria eficaz que presenta una combinación de ingrediente activo que comprende uno o más compuestos activos de un extracto de magnolia y un extracto de lúpulo. Preferentemente, los compuestos activos del extracto de magnolia comprenden honokiol y magnolol, y los compuestos activos del extracto de lúpulo comprenden ácidos beta hexahidrogenados. La composición oral puede tener la forma de un enjuague bucal o de un dentífrico, con inclusión de pastas dentales, geles, polvos, productos confitados, pastillas, productos animales y del estilo. También se proporcionan métodos para realizar y utilizar la composición oral.

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**

This public document

2. has been signed by **Norman Goodman**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

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

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

8. No. NYC-9786540B

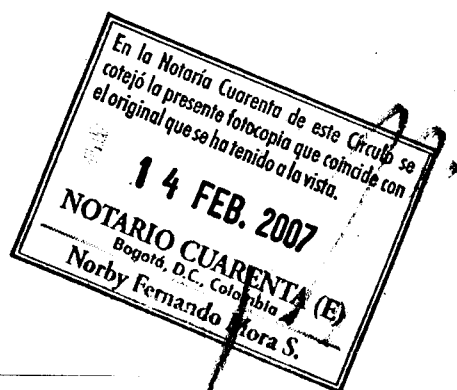
9. Seal/Stamp

10. Signature



Aqil M. Qureshi

Special Deputy Secretary of State



Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

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

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

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

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

Otorgado y firmado en

hoy de

Firma

Nombre

VICE PRESIDENT &
ASSOCIATE GENERAL COUNSEL
TRADEMARK

I (We)

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

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.

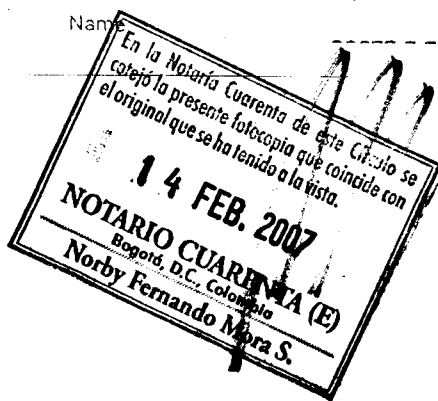
This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S. 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



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

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

de

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

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

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

COUNTY

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

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

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

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

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

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

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

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

State of Delaware
under date of May 13, 1997

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

Notary Public (Seal)

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

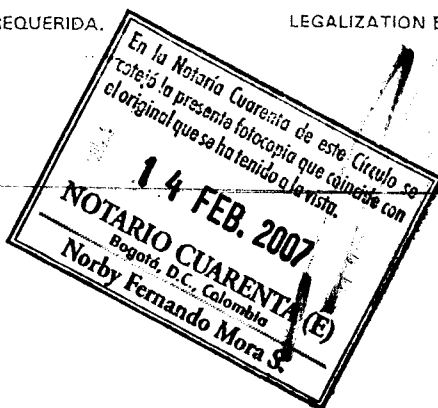
On this OCT 29 2001 day of of
personally appeared before me

SCOTT E THOMPSON

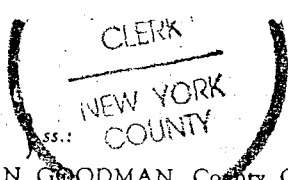
who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

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



State of New York
County of New York, ss.:



252373- Form 1

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

Rosie S. Dizon

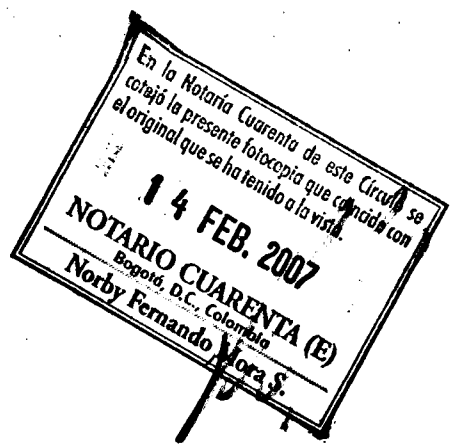
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his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

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

OCT 30 2001

FEE PAID \$3.00

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



~~46~~

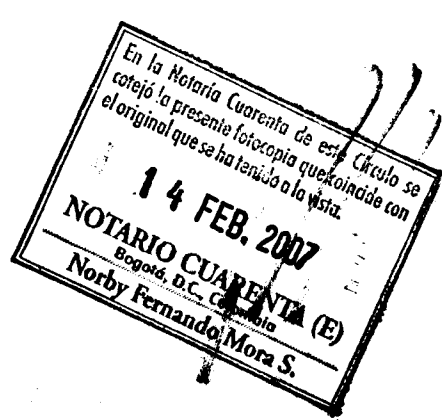
APOSTILLE

(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



49

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)
) ss.
Condado de New York)

252373

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 fiema es genuina.

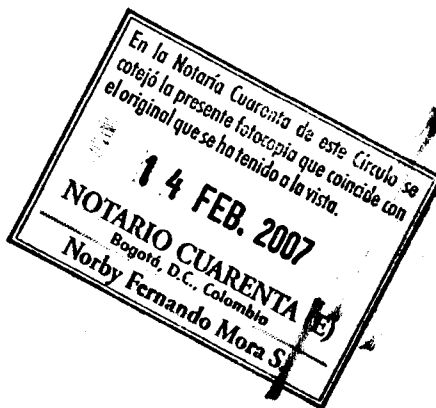
COMO TESTIGO DE LO MISMO, he fijado al presente mi firma t mi sello oficial este

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

ORGANIZACIÓN ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo 5562241
Serial

Datos de la oficina de registro							
Clase de oficina	Registraduría	Notaría	☒	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código 9795
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía							
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.				NOTARÍA 32ª			

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	
Juzgado que proferió la sentencia		Presunción de muerte	
Fecha de la sentencia		Año	
Documento presentado		Nombre y cargo del funcionario	
Autorización judicial	Certificado Médico	ANDRÉS DÍAZ CAMPOS	
	☒	R.M. No. 79982662	

Datos del denunciante	
Apellidos y nombres completos	
EDGAR DAVID REGINO H.	
Documentos de identificación (Clase y número)	
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	
Firma	
Firma	

Primer testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documentos de identificación (Clase y número)	
Firma	
Firma	

Segundo testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documentos de identificación (Clase y número)	
Firma	
Firma	

Fecha de inscripción			
Año 2004	Mes 11	Día 02	
Nombre y firma del funcionario que autoriza			
BLANCA			
NOTARIO			
ESPACIO PARA NOTAS			
PADRES: ALFONSO CASTRO			
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

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial identificativa número: 8562201
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 03 NOV. 2004

NOTARIA 32 DEL CIRCULO
DE BOGOTA D.C.
NELSON FLORES G.
SECRETARIO DELEGADO

