



No. 14-114253- -00000-0000

Fecha: 2014-05-27 16:03:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: COMPOSICIONES DE CUIDADO BUCAL

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 8/34

71. SOLICITANTE: COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

DOMICILIO: New York, Estados Unidos de América

74. APODERADA SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-114253- -00000-0000

Fecha: 2014-05-27 16:03:24
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 5

esivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2011/063031	Fecha 02 de Diciembre de 2011
Publicación Internacional No.		WO 2013/081627 A1	Fecha 06 de Junio de 2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPOSICIONES DE CUIDADO BUCAL			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 8/34		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 300 Park Avenue New York,		No. TELÉFONO:	
CIUDAD: New York 10022,		CORREO ELECTRONICO:	
PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América		LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de América	
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1.FEI, 2.JARACZ, 3.YANG, 4.XU,		Lin Stanislav Ying Guofeng	China Checo China China
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	ESTADO
1. 91 Stillwell Road, 2. 22 Heather Drive, 3. 49 Chesapeake Road Monmouth, 4. 40 Silvers Lane,		Kendall Park, Somerset, Junction, Plainsboro,	New Jersey 08824, New Jersey 08873, New Jersey 08852, New Jersey 08536,
			PAÍS RESIDENCIA
			Estados Unidos de América Estados Unidos de América Estados Unidos de América Estados Unidos de América
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LÓPEZ DÍAZ		SILVANA MARIA	C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ
DIRECCIÓN	Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6	No. TELÉFONO	6181088
CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	notificaciones@clarkemodet.com.co.
PAÍS	Colombia		
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
			(32) FECHA AAA/MM/DD

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 14-046926 14-005189	Fecha 05/05/2014 17/01/2014
16	FIRMA DEL APODERADO :		
SHELVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción Nº de folios 26		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones Nº Reivindicaciones: 11		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras Nº folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0046926

Bogotá D.C., Mayo 05 de 2014 - 16:33:04

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 83.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597584	05/05/2014	82.315.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-114253-00000-0000

Fecha: 2014-05-27 16:03:24

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR

Eve: 379 FASE NACIONAL II

Folios: 5

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

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

Mayo 5 de 2014 - 16:33:30

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 005189

Bogotá D.C., Enero 17 de 2014 - 11:39:28

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 83.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	126233	09/12/2013		320.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	31.000.00
				<u>\$31.000.00</u>
			=====	

SON: **TREINTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 14-114253- -00000-0000**

Fecha: 2014-05-27 16:03:24 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASENACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

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

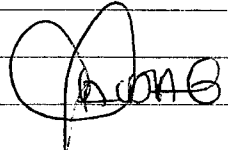
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 17 de 2014 - 11:39:28

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia: 2020	Fecha: <u>14</u> / <u>5</u> / <u>27</u> AAAA MM DD	Recorrido: 4	
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-114253	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7 X	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: El CD Anexos contiene 1 archivo en Formato PDF/TIFF, los cuales fueron procesados correspondientemente.


PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐

Indicación que se solicita una PCT

☐

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

COMPOSICIONES DE CUIDADO BUCAL

CAMPO DE LA INVENCION

Hay una necesidad de agentes seguros, antibacterianos y
5 anti-inflamatorios efectivos para usar en las composiciones
de cuidado bucal. El extracto de magnolia se conoce que
contiene compuestos que tienen propiedades antibacterianas
y/o anti-inflamatorias, y tales compuestos han sido el centro
de gran interés para usar en composiciones de cuidado bucal.
10 El uso de tales compuestos en composiciones de cuidado bucal
se describe, por ejemplo, en la W02001/085116, WO 2011/106492
y WO 2011/106493, los contenidos de cuya solicitud se
incorporan en la presente como referencia. Los análogos no
naturales sintéticos de diversos componentes de extracto de
15 magnolia también se conocen por tener actividad
antibacteriana. El isobutil magnolol (5,5'-di(2-metilpropil)-
bifenil-2,2'-diol) es un prometedor anti-bacteriano y anti-
inflamatorio activo para uso de cuidado bucal. La síntesis de
este compuesto, pero no su uso para indicaciones de cuidado
20 bucal, se describe en la W02010/042313. Sin embargo, la
solubilidad extremadamente pobre de isobutil magnolol tanto
en agua como en aceite, y su fuerte tendencia a cristalizar
fuera de la matriz de composición en una variedad de sistemas
tensioactivos han hecho indeseable su uso en formulaciones de

cuidado bucal. Por lo tanto, hay una necesidad para composiciones de cuidado bucal que son tanto oralmente aceptable como capaces de solubilizar isobutil magnolol.

5

SUMARIO DE LA INVENCION

Ahora asombrosamente se descubre que agregar *n*-butil magnolol a una composición que comprende isobutil magnolol mejora en gran medida la solubilidad del isobutil magnolol en la composición.

10

Sin estar limitado por la teoría, se presume que la pobre solubilidad del isobutil magnolol comparada con sus otros análogos es debido a su alta energía de cristalización. Al mezclar con butil magnolol, la tendencia de cristalización se reduce significativamente. Por lo tanto, la solubilidad se incrementa y la absorción se incrementa. Los inventores han encontrado que la relación de mezcla óptima entre isobutil magnolol y *n*-butil magnolol es 1:1 cuando ningún cosolvente tal como monocaprilato de propilenglicol se agrega. Cuando un monoéster de propilenglicol, por ejemplo, monocaprilato de propilenglicol se agrega, la relación óptima se convierte en 3:1. En comparación, la absorción de butil magnolol también se reporta. La absorción se incrementa con el incremento de magnolol de butilo en la fórmula.

15

20

En una modalidad, por lo tanto, la invención proporciona

una composición de cuidado bucal, por ejemplo una pasta dentrífica, que comprende isobutil magnolol y *n*-butil magnolol, así como métodos para hacer y usar tales composiciones.

5 Las áreas adicionales de aplicabilidad de la presente invención se harán evidentes de la descripción detallada proporcionada a continuación. Se debe entender que la descripción detallada y ejemplos específicos, mientras indican la modalidad preferida de la invención, están
10 destinados para propósitos de ilustración únicamente y no se pretende que limiten el alcance de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La siguiente descripción de las modalidades preferidas
15 es meramente ejemplar en la naturaleza y de ninguna manera pretende limitar la invención, su aplicación, o usos.

En una primera modalidad, la invención proporciona una composición de cuidado bucal (Composición 1), por ejemplo una pasta dentrífica, que comprende isobutil magnolol y *n*-butil
20 magnolol. Por ejemplo, la invención proporciona composiciones de cuidado bucal como sigue:

- 1.1. Composición 1 en la forma de una pasta dentrífica;
- 1.2. Composición 1 en la forma de a enjuague bucal;
- 1.3. Cualquiera de las composiciones precedentes en

donde el isobutil magnolol está presente en una concentración antibacteriana efectiva;

1.4. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenden una cantidad antibacteriana efectiva de isobutil magnolol y una cantidad de *n*-butil magnolol efectiva para solubilizar el isobutil magnolol en un portador oralmente aceptable;

1.5. Cualquiera de las composiciones precedentes en donde la concentración de isobutil magnolol es desde 0.1-3%, por ejemplo, alrededor de 0.5-2%, con base en el peso total de la composición;

1.6. Cualquiera de las composiciones precedentes en donde la relación en peso de isobutil magnolol a *n*-butil magnolol es desde 1:3 hasta 3:1;

1.7. Cualquiera de las composiciones precedentes en donde la relación en peso de isobutil magnolol a *n*-butil magnolol es alrededor de 1:1;

1.8. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenden además un monoéster de ácido graso de propilenglicol, por ejemplo, monocaprilato de propilenglicol, por ejemplo, en una relación en peso de 0.25:1 hasta 3:1, por ejemplo alrededor de 1:1 relativo al peso total del de isobutil magnolol y *n*-butil magnolol;

1.9. Cualquiera de las composiciones precedentes que

comprenden además polietilenglicol, por ejemplo, PEG 600, por ejemplo, en una cantidad de 0.5-5% en peso;

1.10. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenden además un humectante, por ejemplo, glicerina, sorbitol, o mezclas de los mismos, por ejemplo, en una cantidad en peso de alrededor de 30%-70%, por ejemplo, 40-60%, por ejemplo, alrededor de 50%;

1.11. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenden además un tensioactivo aniónico, por ejemplo, lauril sulfato de sodio, por ejemplo, en una cantidad de 0.5-5%, por ejemplo, alrededor de 2.5%;

1.12. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenden además una cantidad efectiva de un fuente de ion de fluoruro, por ejemplo, fluoruro de sodio, por ejemplo, en una cantidad en peso de 0.1-0.5%, por ejemplo, alrededor de 0.34%;

1.13. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenden además saborizante, por ejemplo, seleccionado de edulcorantes no calóricos, por ejemplo, sacarina, saborizantes a base de hierbas (por ejemplo, sabor menta), y combinaciones de los mismos;

1.14. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenden además un material abrasivo, por ejemplo, abrasivo de sílice, carbonato de calcio precipitado, o

combinaciones de los mismos;

1.15. Cualquiera de las composiciones precedentes que comprenden los siguientes ingredientes:

	Ingrediente	% en peso
5	PEG600	2-5%, por ejemplo, alrededor de 4.2%
	Sabor	0-3%, por ejemplo, alrededor de 1.4%
	Isobutil magnolol	0.5-3%, por ejemplo, alrededor de 0.7%
10	<i>n</i> -butil magnolol	0.5-3%, por ejemplo, alrededor de 0.7%
	Glicerina	20-30%, por ejemplo, alrededor de 25%
	Sorbitol	20-30%, por ejemplo, alrededor de 25%
15	Sacarina de Sodio	0.1-0.7%, por ejemplo, alrededor de 0.4%
	Fluoruro de sodio	0.1-0.7%, por ejemplo, alrededor de 0.34
	Lauril sulfato de sodio (SLS)	1-3%, por ejemplo, alrededor de 2.5%
	Agua	Según sea necesario para consistencia adecuada
20	Sílice abrasivo	0-20%

Como se usa en la presente, el término "cantidad efectiva de solubilización" se refiere a la cantidad de un ingrediente efectivo para solubilizar suficientemente la

cantidad de isobutil magnolol presente en un portador oralmente aceptable.

En una modalidad adicional, la invención proporciona un método de tratamiento, profilaxis o control de una enfermedad o afección de la cavidad oral, por ejemplo una infección bacteriana o afección inflamatoria en la boca, por ejemplo gingivitis, que comprende aplicar una composición de cuidado bucal de acuerdo con la invención, por ejemplo, Composición 1, et seq., a la cavidad oral de un paciente que necesita los mismos. En algunas modalidades, la enfermedad o afección de la cavidad oral incluye una enfermedad o afección de los dientes, mucosa oral, encía o lengua. Tales enfermedades o afecciones incluyen caries, gingivitis, periodontitis, y afecciones cosméticas tal como coloración amarillenta y mal olor.

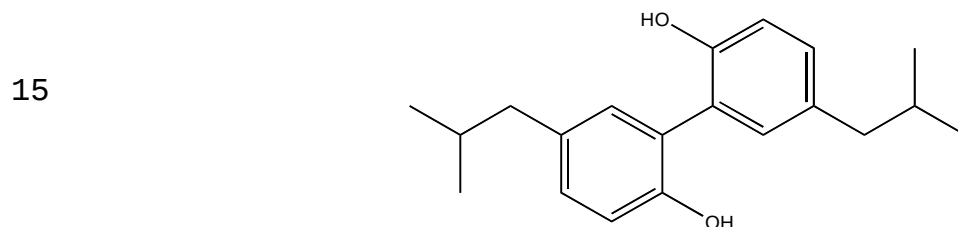
En una modalidad adicional, la invención proporciona el uso de *n*-butil magnolol e isobutil magnolol en combinación para la fabricación de una composición de cuidado bucal, por ejemplo, de acuerdo a la Composición 1 et seq., para tal método de tratamiento, profilaxis o control de una enfermedad o afección de la cavidad oral.

En una modalidad adicional, la invención proporciona un método para hacer una composición de cuidado bucal, por ejemplo, de acuerdo a la Composición 1, et seq., que

comprende mezclar *n*-butil magnolol e isobutil magnolol con un portador oralmente aceptable.

Los métodos y composiciones de las modalidades presentes imparten ventajas sobre las composiciones del arte previo al proporcionar una composición bucal que es bien solubilizada, segura, y altamente efectiva contra infección bacteriana y/o inflamación en un sujeto mamífero.

El magnolol (5,5'-di(prop-2-en-1-il)-bifenil-2,2'-diol) es un compuesto bioactivo encontrado en la corteza de la magnolia Houpu (*Magnolia officinalis*). El isobutil magnolol (5,5'-di(2-metilpropil)-bifenil-2,2'-diol) es un derivado sintético de magnolol, con propiedades antibacterianas y anti-inflamatorias, que tienen una estructura como sigue:



el *n*-butil magnolol (5,5'-dibutil-bifenil-2,2'-diol) es el compuesto análogo con dos porciones de *n*-butilo en lugar de las porciones de isobutilo.

Por "oralmente aceptable" se entiende seguro para usar en la boca en niveles requeridos. En general, todos los componentes de las composiciones de la presente invención son oralmente aceptables.

Las expresiones "portador" o "portador acuoso" o "portador oralmente aceptable" como se usa a lo largo de esta descripción denota cualquiera de los materiales seguros y efectivos para usar en la presente. Tales materiales
5 incluyen, agua, solventes, etc., que pueden contener un humectante tal como glicerina, sorbitol, xilitol y similares. El portador o portador oralmente aceptable también puede incluir componentes dentríficos adicionales, tal como agentes espesantes, ingredientes activos iónicos, agentes
10 amortiguadores, agentes antisarro, materiales de pulido abrasivos, fuentes de peróxido, sales de bicarbonato de metal alcalino, tensioactivos, dióxido de titanio, agentes colorantes, sistemas de sabor, agentes edulcorantes, agentes antimicrobianos, agentes a base de hierbas, agentes
15 desensibilizantes, agentes reductores de mancha, y mezclas de los mismos.

Los portadores oralmente aceptables para usar en la invención incluyen los portadores convencionales y conocidos usados en hacer pastas dentríficas, polvos dentales, pastas
20 de profilaxis, enjuagues bucales, pastillas, gomas, perlas, y similares, y se describen más completamente en lo sucesivo. Se prefiere que el portador oralmente aceptable no cause irritación, hinchazón o dolor y no produce típicamente una reacción alérgica o inconveniente tal como molestias

gástricas, náuseas o mareos. La selección de componentes de portador específicos es dependiente de la forma del producto deseado, incluyendo dentríficos, pastas dentríficas, polvos dentales, pastas de profilaxis, enjuagues bucales, pastillas, 5 gommas, geles, pinturas, productos de confitería, y similares.

El término "enjuague bucal" en la presente invención se refiere a composiciones bucales que son substancialmente líquidas en carácter, tal como un lavado bucal, aerosol, o enjuague. En tal preparación el portador oralmente aceptable 10 típicamente tiene una fase acuosa que comprende agua o una mezcla de agua y alcohol. Además, en diversas modalidades, el portador oral incluye un humectante y tensioactivo como se describe abajo. Generalmente, la relación en peso de agua a alcohol está en el intervalo de en una cantidad de 1:1 hasta 15 20:1, preferiblemente 3:1 hasta 10:1 y más preferiblemente 4:1 hasta 6:1. La cantidad total de mezcla agua-alcohol en este tipo de preparación es típicamente en una cantidad de 70 hasta 99.9% de la preparación. En diversas modalidades, el alcohol es típicamente etanol o isopropanol.

20 Como se reconoce por uno de experiencia en la técnica, el portador oralmente aceptable de la presente invención también puede comprender una variedad de otros ingredientes activos convencionales conocidos por uno de experiencia en la técnica, incluyendo agentes anti-placa, agentes de

blanqueamiento, agentes antibacterianos, agente de control de sarro (antisarro), agentes anti-carries, agentes de sensibilidad, y similares. Preferiblemente, el portador substancialmente no reduce la eficacia del isobutil magnolol.

5 El pH de tal líquido y otras preparaciones de la composición bucal de la presente invención es generalmente en una cantidad de 4.5 hasta 10. El pH se puede controlar con ácido (por ejemplo, ácido cítrico o ácido benzoico) o base (por ejemplo, hidróxido de sodio) o amortiguar (con citrato
10 de sodio, benzoato, carbonato, o bicarbonato, fosfato ácido de disodio, o fosfato diácido de sodio, por ejemplo).

En diversas modalidades, la composición bucal acuosa (por ejemplo, enjuague bucal) contiene un humectante. El humectante es generalmente una mezcla de humectantes, tal
15 como glicerina y sorbitol, y un alcohol polihídrico tal como hexilenglicol, o polietilenglicol, aunque el uso de polietilenglicol como un humectante además de su uso para mejorar la solubilidad del ingrediente activo es opcional. El contenido humectante para un enjuague bucal típicamente está
20 en el intervalo de 5 hasta 40% y preferiblemente 10 hasta 30%.

Los tensioactivos adecuados para composiciones de la presente invención incluyen tensioactivos aniónicos, no iónicos, y de zwitteriónicos. El tensioactivo usualmente

está presente en las composiciones bucales acuosas de la presente invención en una cantidad de 0.01% hasta 5%, preferiblemente en una cantidad de 0.5% hasta 2.5%.

La composición bucal de acuerdo a la presente invención
5 óptimamente puede incluir otros materiales, tal como por ejemplo, agentes de limpieza, agentes saborizantes, agentes edulcorantes, agentes de adhesión, tensioactivos, moduladores de espuma, abrasivos, agentes modificadores de pH, humectantes, hidratantes, agentes de sensibilización bucal,
10 colorantes, abrasivos, conservadores, fuente de ion de fluoruro, agentes estimulantes de la saliva, emolientes, modificadores de la viscosidad, diluyentes, emulsionantes, nutrientes y combinaciones de los mismos. Diversos componentes que se pueden agregar a la composición bucal
15 incluyen, por ejemplo, un agente edulcorante tal como sacarina, o sacarina de sodio, alcoholes tal como etanol, fuentes de ion de fluoruro tal como fluoruro de sodio, así como glicerina, sorbitol, polietilenglicoles, polímeros de Poloxómero tal como POLOXOMER® 407, PLURONIC® F108, (ambos
20 disponibles de BASF Corporation), poliglicósido de alquilo (APG), polisorbato, PEG40, aceite de ricino, mentol, y similares. Se entiende que mientras que los atributos generales de cada una de las categorías anteriores de materiales pueden diferir, puede haber algunos atributos

comunes y cualquier material dado puede servir para múltiples propósitos dentro de dos o más de tales categorías de materiales. Preferiblemente, tales materiales de portador se seleccionan para compatibilidad con los ingredientes activos encontrados en extracto de magnolia o análogos sintéticos de los mismos, así como con otros ingredientes de la composición.

Los saborizantes entre aquellos útiles en la presente incluyen cualquier material o mezcla de materiales operable para mejorar el sabor de la composición. Cualquier saborizante oralmente aceptable natural o sintético se puede usar, tal como aceites saborizantes, aldehídos saborizantes, ésteres, alcoholes, materiales similares, y combinaciones de los mismos. Los saborizantes incluyen vainillina, salvia, mejorana, aceite de perejil, aceite de menta verde, aceite de canela, aceite de gaulteria (metilsalicilato), aceite de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, aceite de eucalipto, aceites cítricos, aceites frutales y esencias incluyendo aquellas derivadas de limón, naranja, lima, toronja, chabacano, plátano, uva, manzana, fresa, cereza, piña, etc., sabores derivados de haba y nuez tal como café, cacao, cola, cacahuete, almendra, etc., saborizantes adsorbidos y encapsulados, y mezclas de los mismos. También abarcados dentro de saborizantes en la presente son

ingredientes que proporcionan fragancia y/u otro efecto sensorial en la boca, incluyendo efectos de enfriamiento o calentamiento. Tales ingredientes incluyen mentol, acetato de mentilo, lactato de mentilo, alcanfor, aceite de eucalipto, eucaliptol, anetol, eugenol, casia, oxanona, [alfa]-irisona, guaietol de propenilo, timol, linalol, benzaldehído, cinamaldehído, *N*-etil-*p*-mentan-3-carboxamina, *N*,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, 3-1-mentoxipropano-1,2-diol, cinamaldehído glicerol acetal (CGA), metona glicerol acetal (MGA), y mezclas de los mismos. Uno o más saborizantes se presentan opcionalmente en una cantidad total de 0.01% hasta 5%, opcionalmente en diversas modalidades desde 0.05 hasta 2%, desde 0.1% hasta 2.5%, y desde 0.1 hasta 0.5%.

Los agentes edulcorantes entre aquellos útiles en la presente incluyen dextrosa, polidextrosa, sacarosa, maltosa, dextrina, azúcar invertida seca, manosa, xilosa, ribosa, fructosa, levulosa, galactosa, jarabe de maíz, almidón parcialmente hidrolizado, hidrolizado de almidón hidrogenado, sorbitol, manitol, xilitol, maltitol, isomalta, aspartame, neotame, sacarina y sales de los mismos, sucralosa, edulcorantes intensos basados en dipéptido, ciclamatos, dihidrocalconas, y mezclas de los mismos.

Los agentes de sensibilidad en la boca incluyen materiales que imparten una textura deseable u otra sensación

durante el uso de la composición de la invención.

Los colorantes entre aquellos útiles en la presente incluyen pigmentos, colorantes, lacas y agentes que imparten un brillo particular o reflectividad tal como agentes de
5 perlado. En diversas modalidades, los colorantes son operables para proporcionar un recubrimiento color blanco o brillante en una superficie dental, para actuar como un indicador de ubicaciones en una superficie dental que se ha puesto en contacto efectivamente por la composición, y/o para
10 modificar la apariencia, en particular color y/o opacidad, de la composición para mejorar el atractivo para el consumidor. Cualquier colorante oralmente aceptable se puede usar, incluyendo colorantes FD&C y pigmentos, talco, mica, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, silicato de
15 magnesio, silicato de magnesio y aluminio, sílice, dióxido de titanio, óxido de zinc, óxidos de hierro rojo, amarillo, café y negro, ferrocianuro de amonio férrico, violeta de manganeso, ultramarino, mica con titanio, oxiclорuro de bismuto, y mezclas de los mismos. Uno o más colorantes se
20 presentan opcionalmente en una cantidad total de 0.001% hasta 20%, por ejemplo 0.01% hasta 10% o 0.1% hasta 5%.

En algunas modalidades, las composiciones de cuidado bucal de la presente invención pueden comprender un abrasivo opcional útil por ejemplo como un agente de pulido. Cualquier

abrasivo oralmente aceptable se puede usar, pero el tipo, finura, (tamaño de partícula) y cantidad de abrasivo se debe seleccionar de modo que el esmalte dental no se desgaste excesivamente en el uso normal de la composición. Los
5 abrasivos opcionales adecuados incluyen sílice, por ejemplo en la forma de sílice precipitado o como se mezcla con alúmina, fosfatos insolubles, carbonato de calcio, y mezclas de los mismos. Entre los fosfatos insolubles útiles como abrasivos están los ortofosfatos, polimetafosfatos y
10 pirofosfatos. Los ejemplos ilustrativos son ortofosfato dihidrato de dicalcio, pirofosfato de calcio, fosfato de tricalcio, polimetafosfato de calcio y polimetafosfato de sodio insoluble.

En algunas modalidades, las composiciones de la presente
15 invención opcionalmente comprenden un agente de control de sarro (antisarro). Los agentes de control de sarro entre aquellos útiles en la presente incluyen sales de cualquiera de estos agentes, por ejemplo sus sales de amonio y de metal alcalino: fosfatos y polifosfatos (por ejemplo pirofosfatos),
20 ácido poliaminopropansulfónico (AMPS), sulfonatos de poliolefina, fosfatos de poliolefina, difosfonatos tal como azacicloalcano-2,2-difosfonatos (por ejemplo, ácido azacicloheptano-2,2-difosfónico), ácido *N*-metil azaciclopentan-2,3-difosfónico, ácido etano-1-hidroxí-1,1-

difosfónico (EHDP) y etano-1-amino-1,1-difosfonato, ácido fosfonoalcano carboxílico. Las sales de fosfato inorgánico útiles y de polifosfato incluyen fosfatos de sodio monobásico, dibásico y tribásico, tripolifosfato de sodio, 5 tetrapolifosfato, pirofosfatos de mono-, di-, tri- y tetrasodio, trimetafosfato de sodio, hexametafosfato de sodio y mezclas de los mismos.

En otras modalidades, las composiciones bucales de la presente invención opcionalmente comprenden una fuente de ion 10 de fluoruro, útil, por ejemplo, como un agente anti-caries. Cualquier fuente de ion de fluoruro oralmente aceptable se puede usar, incluyendo fluoruros de potasio, sodio y amonio y monofluorofosfatos, fluoruro de estaño, fluoruro de indio, fluoruros de amina tal como olaflur (N'- 15 octadeciltrimetilendiamina-N,N,N'-tris (2-etanol)-dihidrofluoruro), y mezclas de los mismos. Una o más fuentes de ion de fluoruro se presentan opcionalmente en una cantidad que proporciona una cantidad clínicamente eficaz de ion de fluoruro soluble a la composición bucal.

20 En modalidades adicionales, las composiciones bucales de la presente invención opcionalmente comprenden un agente estimulante de la saliva útil por ejemplo, en mejoría de boca seca. Cualquier agente estimulante de la saliva oralmente aceptable se puede usar, incluyendo sin limitación ácidos de

los alimentos tal como ácidos cítrico, láctico, málico, succínico, ascórbico, adípico, fumárico y tartárico, y mezclas de los mismos. Uno o más agentes estimulantes de la saliva se presentan opcionalmente en la cantidad total efectiva del estimulante de la saliva.

En aún otras modalidades, las composiciones bucales de la presente invención opcionalmente comprenden un nutriente. Los nutrientes adecuados incluyen vitaminas, minerales, aminoácidos, y mezclas de los mismos. Las vitaminas incluyen Vitaminas C y D, tiamina, riboflavina, pantotenato de calcio, niacina, ácido fólico, nicotinamida, piridoxina, cianocobalamina, ácido para-aminobenzoico, bioflavonoides, y mezclas de los mismos. Los Suplementos nutricionales incluyen aminoácidos (tal como L-triptofano, L-lisina, metionina, treonina, levocarnitina y L-carnitina), lipotrópicos (tal como colina, inositol, betaina, y ácido linoleico), y mezclas de los mismos.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar afecciones asociadas con la presencia de bacterias bucales que comprende proporcionar una composición bucal de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas anteriormente, y aplicar la composición bucal a la cavidad oral del sujeto mamífero. En algunas modalidades, el método comprende repetir la aplicación de la

composición múltiple veces hasta que los efectos antibacterianos y/o anti-inflamatorios deseados se alcanzan en el sujeto.

Como se refiere en la presente, "inflamación" del tejido bucal generalmente se refiere a una respuesta protectora localizada provocada por lesión o destrucción de tejidos, que sirve para destruir, diluir, o aislar tanto el agente perjudicial y el tejido lesionado. En la forma aguda, se caracteriza por dolor, calor, enrojecimiento, hinchazón, y pérdida de la función. La inflamación crónica es un proceso lento y caracterizado principalmente por la formación de nuevo tejido conectivo. La inflamación crónica es frecuentemente una continuación de inflamación aguda o una forma de grado bajo prolongada de inflamación (tal como esa asociada con periodontitis o gingivitis) y usualmente causa daño al tejido permanente. Histológicamente, la inflamación implica una compleja serie de eventos, incluyendo dilatación de arteriolas, capilares, y vénulas, con permeabilidad incrementada y flujo sanguíneo; exudación de fluidos, incluyendo proteínas de plasma, y migración leucocítica en el lugar inflamatorio. La inflamación corresponde a niveles mejorados de mediadores celulares pro-inflamatorios, o sustancias que se liberan de las células, por ejemplo, como el resultado de la interacción de un antígeno con un

anticuerpo o por la acción de antígeno con un linfocito sensibilizado.

En diversas modalidades, la aplicación o contacto se realiza al enjuagar, recubrir, cepillar, o estratificar usando materiales de apósito apropiados. En algunas modalidades, poner en contacto también incluye contacto incidental durante comer o masticar. En diversas modalidades, la aplicación de la composición comprende el uso de un dispositivo de aplicación que ayuda mantener el tiempo de contacto del ingrediente activo anti-inflamatorio que comprende extracto de magnolia al tejido objetivo por un tiempo suficiente como para permitir la inhibición farmacológica de la producción elevada de uno o más mediadores inflamatorios, tal como PGE 2 y TNF- α .

En ciertas modalidades, una composición bucal no se ingiere intencionalmente, sino más bien se retiene en la cavidad oral por un tiempo suficiente para afectar la utilidad pretendida. En otras modalidades, particularmente aquellas donde la composición bucal se proporciona en un producto animal, tal como un alimento para mascotas, suplemento de alimento para mascotas (por ejemplo, un premio), o un juguete masticable, la composición bucal se puede ingerir en concentraciones pequeñas que no son perjudiciales al animal. Preferiblemente, los materiales

específicos y composiciones a usarse en esta invención son farmacéuticamente o cosméticamente aceptables.

Como se usa en todo, los intervalos se usan como abreviatura para describir todos y cada valor que está dentro
5 del intervalo. Cualquier valor dentro del intervalo se puede seleccionar como el término del intervalo. Además, todas las referencias citadas en la presente se incorporan por la presente como referencia en su totalidad. En el caso de un conflicto en una definición en la presente descripción y la
10 de una referencia citada, la presente descripción controla.

A menos que se especifique de otra manera, todos los porcentajes y cantidades expresadas en la presente y en otra parte en la especificación se deben entender para referirse a porcentajes en peso. Las cantidades dadas son con base en el
15 peso activo del material.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Las composiciones con diferentes combinaciones de
20 isobutil magnolol y *n*-butil magnolol en relaciones de 1:3, 1:1 y 3:1 se preparan como se muestra en la Tabla 1 (abajo):

Tabla 1

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
PEG600	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8
Sabor	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
IBM	1.4	1.05	0.7	0.35		1.4	1.05	0.7	0.35	
<i>n</i> -BM		0.35	0.7	1.05	1.4		0.35	0.7	1.05	1.4
PGMC						1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
Glicerina	25.22	25.22	25.22	25.22	25.22	25.22	25.22	25.22	25.22	25.22
Sorbitol	24.94	24.94	24.94	24.94	24.94	24.94	24.94	24.94	24.94	24.94
Sacarina de Sodio	0.42	0.42	0.42	0.42	0.42	0.42	0.42	0.42	0.42	0.42
Fluoruro de sodio	0.34	0.34	0.34	0.34	0.34	0.34	0.34	0.34	0.34	0.34
SLS	2.52	2.52	2.52	2.52	2.52	2.52	2.52	2.52	2.52	2.52
Agua	39.55	39.55	39.55	39.55	39.55	39.55	39.55	39.55	39.55	39.55
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

IBM = isobutil magnolol

n-BM = *n*-butil magnolol

PGMC = monocaprilato de propilenglicol

Ejemplo 2

Las muestras de las 10 composiciones del ejemplo precedente se prueban para la absorción de Vitro-Skin®. El Vitro-Skin® es un sustrato de prueba (disponible de IMS Technologies) que imita efectivamente las propiedades de superficie de la piel humana. Contiene tanto proteína optimizada como componentes de lípido y se diseña para tener topografía, pH, tensión de superficie crítica y fuerza iónica similar a la piel humana.

El protocolo para el ensayo de absorción es como sigue:

1. Cortar Vitro-skin (IMS Inc., Portland, ME) en círculos uniformes de diámetro entre 10 hasta 14 mm. Perforador de corcho se puede usar. El diámetro exacto es necesario para calcular la absorción por centímetro cuadrado.
- 5 2. Para remover el recubrimiento de silicona, el enjuagar los círculos de Vitro-skin (a granel) 3 veces con hexanos por 5 minutos. Secar al aire para evaporar hexanos.
3. Remojar Vitro-skin en saliva esterilizada y limpiada durante la noche en tubo Falcon de poliestireno
10 disponible. Usar 1 mL de saliva por tejido. Realizar en triplicado.
4. Aspirar saliva, agregar 1 mL de 1:2 mezcla espesa de pasta e incubar por 2 minutos en baño de agua 37°C. Operar rápidamente ya que la absorción depende del tiempo de
15 exposición en todas las temperaturas.
5. Aspirar la mezcla espesa y enjuagar 3-veces con 5 mL de agua desionizada por 10 segundos cada vez. Usar vórtice para enjuagar (velocidad máxima). Transferir el tejido en nuevo tubo Falcon de poliestireno. Operar rápidamente y
20 procesar todas las muestras en la misma velocidad.
6. Agregar 1 mL de etanol y extraer el activo completamente (vórtice o agitar por un mínimo de 1 hora). El vitro-piel no se disuelve en etanol.
7. Transferir el extracto en un vial HPLC y realizar

análisis HPLC usando condiciones apropiadas para el Activo específico. El nivel obtenido de Activo (típicamente en $\mu\text{g/mL}$) es igual numéricamente al μg por tejido (UT).

8. Para calcular la absorción de Activo por centímetro cuadrado, usar la siguiente fórmula:

$$UR = 2*UT / (\pi*d^2) \quad [\mu\text{g}/\text{cm}^2]$$

donde:

UR es (relativo) absorción de Activo por centímetro cuadrado de Vitro-piel (ambos lados)

10 UT es absorción de Activo por tejido

π es 3.14159...

d es diámetro del tejido en centímetros.

Los datos para la absorción promedio de isobutil magnolol y *n*-butil magnolol en el ensayo Vitro-Skin® para las
15 10 composiciones del Ejemplo 1 se establecen en la Tabla 2 (abajo):

Tabla 2

Fórmula del Ej. 1	Niveles de BM, IBM y PGMC	Promedio de absorción		Promedio de absorción	
		IBM ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Desv Est ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	<i>n</i> -BM ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Desv Est ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
5	1 1.0% IBM, 0.0% <i>n</i> -BM	2.91	0.62	0.00	0.00
	2 0.75% IBM, 0.25% <i>n</i> -BM	2.86	0.16	2.57	0.25
	3 0.5% IBM, 0.5% <i>n</i> -BM	4.97	0.45	5.33	0.70
	4 0.25% IBM, 0.75% <i>n</i> -BM	2.45	0.24	7.91	0.89
	5 0.0% IBM, 1.0% <i>n</i> -BM	0.00	0.00	17.85	0.48
10	6 1.0% IBM, 0.0% <i>n</i> -BM, 1% PGMC	2.05	0.37	0.00	0.00
	7 0.75% IBM, 0.25% <i>n</i> -BM, 1% PGMC	2.46	0.20	1.07	0.10
	8 0.5% IBM, 0.5% <i>n</i> -BM, 1% PGMC	1.79	0.16	1.82	0.14
	9 0.25% IBM, 0.75% <i>n</i> -BM, 1% PGMC	0.70	0.13	2.20	0.39
	10 0.0% IBM, 1.0% <i>n</i> -BM, 1% PGMC	0.00	0.00	3.40	0.26

Se observa de estos datos que la absorción óptima para isobutil magnolol es cuando la relación de isobutil magnolol a butil magnolol es 1:1 (composición 3). Aunque la cantidad absoluta de isobutil magnolol en la composición 3 es únicamente 0.7%, la mitad del 1.4% en la composición 1, la absorción al Vitro-skin es significativamente superior para la composición 3 que para la composición 1, mostrando que la presencia de *n*-butil magnolol facilita la absorción del

isobutil magnolol. Cuando el monocaprilato de propilenglicol está presente, la relación óptima de isobutil magnolol a magnolol de butilo cambia a 3:1 (composición 7). Sorprendentemente, sin embargo, los mejores resultados se
5 obtienen sin el co-tensioactivo de éster de propilenglicol, como se ve por la diferencia entre las composiciones 1 y 6, 2 y 7, 3 y 8, y 4 y 9.

La absorción incrementada de isobutil magnolol a Vitro-skin descubierta por los presentes inventores - y descrita
10 por los datos en la tabla anterior - cuando *n*-butil magnolol se agrega a una composición que contiene isobutil magnolol, demuestra la capacidad de *n*-butil magnolol para mejorar la solubilidad de isobutil magnolol en las composiciones descritas en la presente.

15

20

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la presente invención, se considera como novedad, y por lo tanto se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición de cuidado bucal caracterizada porque comprende: isobutil magnolol; *n*-butil magnolol; y un portador oralmente aceptable; en donde el *n*-butil magnolol está
10 presente en una cantidad efectiva para solubilizar el isobutil magnolol en el portador oralmente aceptable.

2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque está en la forma de una pasta dentrífica.

15 3. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque está en la forma de un enjuague bucal.

4. La composición de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizada porque el isobutil
20 magnolol está presente en una cantidad antibacteriana efectiva.

5. La composición de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizada porque el isobutil magnolol está presente en la cantidad desde alrededor de 0.1%

hasta alrededor de 3% con base en el peso total de la composición.

6. La composición de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizada porque la relación en peso de isobutil magnolol a *n*-butil magnolol es desde
5 alrededor de 3:1 hasta alrededor de 1:3.

7. La composición de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizada porque el portador oralmente aceptable comprende un ingrediente adicional
10 seleccionado de: polietilenglicol, un humectante, un tensioactivo aniónico, un monoéster de ácido graso de propilenglicol, una cantidad efectiva de una fuente de ion de fluoruro, saborizante, un abrasivo, y una combinación de dos o más de los mismos.

15 8. La composición de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizada porque comprende los siguientes ingredientes en peso:

	PEG600	2-5%
	isobutil magnolol	0.5-3%
20	<i>n</i> -butil magnolol	0.5-3%
	glicerina	20-30%
	sorbitol	20-30%
	sacarina de sodio	0.1-0.7%
	fluoruro de sodio	0.1-0.7%

lauril sulfato de sodio	1-3%
sílice abrasivo	0-20%

9. La composición de conformidad con cualquier reivindicación precedente, para usar en el tratamiento,
 5 profilaxis o control de una enfermedad o afección de la cavidad oral de un paciente que necesita los mismos.

10. La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque la enfermedad o afección de la cavidad oral se selecciona de caries, gingivitis,
 10 periodontitis, coloración amarillenta de los dientes y halitosis.

11. Un método para mejorar la solubilidad de un isobutil magnolol que contiene composición de cuidado bucal caracterizado porque comprende:

15 a) mezclar una cantidad efectiva de solubilización de *n*-butil magnolol con un portador oralmente aceptable que comprende isobutil magnolol.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen en la presente composiciones de cuidado bucal que comprenden isobutil magnolol y *n*-butil magnolol, junto con métodos para hacer y usar el mismo.

5

10

15

20

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

(19) World Intellectual Property

Organization

International Bureau



WIPO | PCT



(10) International Publication Number

WO 2013/081627 A1

(43) International Publication Date
6 June 2013 (06.06.2013)

- (51) International Patent Classification:
A61K 8/34 (2006.01) A61Q 11/00 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2011/063031
- (22) International Filing Date:
2 December 2011 (02.12.2011)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (71) Applicant (for all designated States except US): COL-
GATE-PALMOLIVE COMPANY [US/US]; 300 Park
Avenue, New York, New York 10022 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): FEI, Lin [CN/US];
91 Stillwell Road, Kendall Park, New Jersey 08824 (US).
JARACZ, Stanislaw [CZ/US]; 22 Heather Drive, Somer-
set, New Jersey 08873 (US). YANG, Ying [CN/US]; 49
Chesapeake Road, Monmouth Junction, New Jersey 08852
(US). XU, Guofeng [CN/US]; 40 Silvers Lane, Plainsboro,
New Jersey 08536 (US).
- (74) Agent: HEBLE, Nikhil A.; Colgate-Palmolive Company,
Patent Department, 909 River Road, Piscataway, New Jer-
sey 08855 (US).

- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

(54) Title: ORAL CARE COMPOSITIONS COMPRISING N-BUTYL MAGNOLOL AND ISOBUTYL MAGNOLOL

(57) Abstract: Oral care compositions comprising isobutyl magnolol and *n*-butyl magnolol. A method of enhancing the solubility of isobutyl magnolol in an oral care composition comprises admixing *n*-butyl magnolol with an orally acceptable carrier comprising isobutyl magnolol. The composition may be used to treat diseases or conditions of the oral cavity such as caries, gingivitis, period-
ontitis, tooth yellowing and halitosis.

WO 2013/081627 A1

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED
Colgate-Palmolive

APR 14 2014

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

Patent Department

To:

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

PATENT DOCKETING

APR 15 2014

DOCKETED BY:

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

08.04.2014

Applicant's or agent's file reference
9351-00-WO-OC

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2011/063031

International filing date (day/month/year)
02.12.2011

Priority date (day/month/year)

Applicant

Colgate-Palmolive Company

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

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

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

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

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

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



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

Authorized Officer

Ruiz Fernandez, José

Tel. +49 89 2399-7960



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 9351-00-WO-OC		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/US2011/063031		International filing date (day/month/year) 02.12.2011		Priority date (day/month/year)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K8/34				
Applicant Colgate-Palmolive Company				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand		Date of completion of this report		
01.10.2013		08.04.2014		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Ovens, Annabel Telephone No. +49 89 2399-5033		



Box No. I Basis of the report

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

Description, Pages

1-13 as originally filed

Claims, Numbers

1-11 as originally filed

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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2011/063031

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>2, 3, 5-8</u>
	No: Claims	<u>1, 4, 9-11</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-11</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-11</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

1 **Re Item V**

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1.1 Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2011/106492 A1 (COLGATE PALMOLIVE CO [US]; FEI LIN [US]; SUBRAMANYAM RAVI [US]; XU GUO) 1 September 2011 (2011-09-01)cited in the application
- D2 WO 2011/106493 A2 (COLGATE PALMOLIVE CO [US]; YANG YING [US]; PILLAI SHYAMALA [US]; FEI L) 1 September 2011 (2011-09-01)cited in the application
- D3 US 2006/140880 A1 (SUBRAMANYAM RAVI [US] ET AL) 29 June 2006 (2006-06-29)
- D4 WO 2010/042313 A1 (DOW TECHNOLOGY INVESTMENTS LLC [US]; MILLER GLENN A [US]) 15 April 2010 (2010-04-15)cited in the application
- D5 WO 2011/131439 A1 (BEIERSDORF AG [DE]; SCHLAEGER TORSTEN [DE]; ECKERT JULIA [DE]; NEUFANG) 27 October 2011 (2011-10-27)

1.2 Claim interpretation/clarity (Article 6 PCT)

- 1.2.1 It is unclear what is meant by "an amount effective to solubilise" in claim 1. For the purposes of this opinion, it has been considered that any quantity of *n*-butyl magnolol will satisfy this requirement. If this were not the case, the subject-matter of claim 1, its dependent claims 2-8 and claims 9 and 10 (which relate to a method using the composition of claim 1) may not be considered to be clearly defined (Article 6 PCT). The requirement for the amount of *n*-butyl magnolol to be effective to solubilise the isobutyl magnolol would then be considered to constitute a result to be achieved, i.e. merely a statement of the underlying problem without providing all of the technical features required to achieve the desired result.

For the purposes of this opinion, claim 1 has therefore been interpreted as claiming a "composition comprising isobutyl magnolol, *n*-butyl magnolol and an orally acceptable carrier.

- 1.2.2 A similar objection applies to claim 4 with respect to "antibacterially effective amount". It has been considered that any amount of isobutyl magnolol will satisfy this requirement. If not, the characterising feature of the claim would be considered to be a result to be achieved and thus the claim would be further obscured (Article 6 PCT).

For the purposes of this opinion, claim 4 has been interpreted as simply requiring the presence of isobutyl magnolol and thus this claim is considered identical in scope to claim 1.

- 1.2.3 A similar objection also applies to claim 11 with respect to the quantity of *n*-butyl magnolol. Also, the claim is further obscured by the overall wording of the claim.

The claim claims a "method of enhancing" without specifying what the enhancement is compared to. Furthermore, it specifies that it is the solubility *of the composition* that is enhanced, not the solubility of a component of the composition (e.g. the solubility of isobutyl magnolol).

For the purposes of this opinion, it has only been possible to interpret this claim as a "method comprising admixing *n*-butyl magnolol with an orally acceptable carrier comprising isobutyl magnolol".

1.3 Novelty (Article 33(2) PCT)

- 1.3.1 D1 discloses (claim 10 as dependent on claim 8) a composition comprising isobutyl magnolol, *n*-butyl magnolol (5,5'-di-*n*-butyl-biphenyl-2,2'-diol) and an orally acceptable carrier. The invention as defined in claims 1 and 4 (see 1.2.1 and 1.2.2 above) therefore lacks novelty (Article 33(2) PCT) over D1.
- 1.3.2 Furthermore, in disclosing the composition itself, it is considered that it also discloses a method comprising admixing the components of the composition and therefore the invention as defined in claim 11 (see 1.2.3 above) also lacks novelty (Article 33(2) PCT) over D1.
- 1.3.3 Given the teaching of D1 as a whole (see for example paragraphs 5 and 13) it is considered implicit that it discloses methods of treatment as defined in claims 9 and 10 using this composition and therefore the invention as defined in claims 9 and 10 also lacks novelty (Article 33(2) PCT) over D1.

1.4 Inventive step (Article 33(3) PCT)

- 1.4.1** D1 is considered to be the prior art closest to the subject matter of each of dependent claims 2, 3 and 5-8. It relates to enhancing the solubility of magnolol analogues, including isobutyl and *n*-butyl magnolol, in oral care compositions (see paragraphs 3-5), i.e. to the same subjective technical problem as the present application.
- 1.4.2** As noted in 1.3.1 above, and taking into account the claim interpretation set out in 1.2.1, it discloses the oral care composition as defined in claim 1. The subject-matter of each of dependent claims 2, 3 and 5-8 differs from the teaching of D1 only in their particular characterising features, for which no particular technical effects have been demonstrated. Note that any feature of a claim that is unclear and therefore disregarded when interpreting a claim, such as the *n*-butyl magnolol being present in an amount effective to solubilise the isobutyl magnolol, cannot be relied upon to distinguish the subject-matter of the claim from the prior art.
- For example, the difference between the subject-matter of claim 2 and the disclosure of D1 is simply that the composition is in the form of a toothpaste. No particular effect associated with it being in the form of a toothpaste has been shown. The same argument applies for each of claims 3 (being in the form of a mouthrinse) and 5-8 (containing components, which are disclosed in D1 or are standard in the art, at particular levels or in particular proportions).
- 1.4.3** In each case, the objective technical problem to be solved (being derived from the technical effect of any differences between the claimed subject-matter and the prior art) can only be the provision of an alternative composition.
- 1.4.4** In order to solve this problem, the skilled person would consider making routine modifications, for example formulating the composition as a typical oral care formulation or including ingredients in quantities or proportions typical in the art as required by each of claims 2, 3 and 5-8. The subject-matter of these claims therefore does not involve an inventive step (Article 33(3) PCT).

2 Re Item VIII

Certain observations on the international application

- 2.1** In addition to the comments under 1.2 above, it is noted that claims 9 and 10 relate at least in part to methods of treatment by therapy. The allowability of such claims may need to be considered at a later stage, for example on entering the regional phase before the EPO.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 -Fax: (57 1) 6350824 -Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en **300 Park Avenue, New York, New York 10022 Estados Unidos de América**

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**, con Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 de Barranquilla, y tp. 147463 y/o **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, con Cédula de Ciudadanía No. 66.783.790 de Palmira Valle, y tp. 141563 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar secretos industriales y know-how.
- 3) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 4) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 5) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 6) Así mismo faculta (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned
Michael F. Morgan

legal representative(s) of

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

an organization existing under the laws of
Delaware

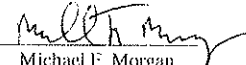
and in present execution of its business activity, domiciled at **300 Park Avenue, New York, New York 10022 U.S.A.**

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**, identification card No. 22.468.787 of Barranquilla, and tp. 147463 and/or **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, identification card No. 66.783.790 of Palmira Valle, and tp. 141563 residing in Bogotá Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register secrets or know-how.
- 3) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 4) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 5) To ratify or not the officious agency.
- 6) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at Piscataway, NJ USA

on this 25 day of July of 2013


Michael F. Morgan
Associate Patent Counsel

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, **Lin Fei, Stanislav Jaracz, Ying Yang and Guofeng Xu** (below referred to as ASSIGNORS), residing, respectively, as set forth hereinafter, have made an invention for which application for Letters Patent was filed in the United States Patent and Trademark Office as International Receiving Office for International Application No. PCT/US2011/63031, filed December 2, 2011, naming the ASSIGNOR(S) as inventor(s), and entitled **ORAL CARE COMPOSITIONS**; and

WHEREAS, Colgate-Palmolive Company, a corporation duly organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America and having its principal office and place of business at 300 Park Avenue, New York, New York 10022, and offices and place of business at 909 River Road, Piscataway, New Jersey 08854 (below referred to as "ASSIGNEE"), is desirous of obtaining the entire right, title and interest in and to the aforesaid invention and patent application and corresponding patent rights worldwide;

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

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

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

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

This Assignment is effective as of: December 2, 2011
(date of filing)

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 16 day of
Nov 2011.

EMILY R. RHODEN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 7/28/2015

Lin Fei
Lin Fei

Address: 91 Stillwell Road
Kendall Park, New Jersey 08824
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 16th day of November 2011, before me, a Notary Public in
and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to
be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Emily R. Rhoden
NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 16th day of
NOVEMBER 2011.

EMILY R. RHODEN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 7/28/2015

Stanislav Jaracz
Stanislav Jaracz

Address: 22 Heather Drive
Somerset, New Jersey 08873
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 16th day of November 2011, before me, a Notary Public in
and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to
be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Emily R. Rhoden
NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 16th day of Nov. 20 11.

EMILY R. RHODEN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 7/28/2015


Ying Yang

Address: 49 Chesapeake Road
Monmouth Junction, New Jersey 08852
United States of America

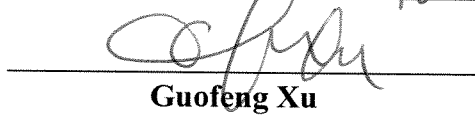
State of New Jersey
County of Middlesex

On this 16th day of November 20 11, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.


NOTARY PUBLIC

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 16th day of November 20 11.

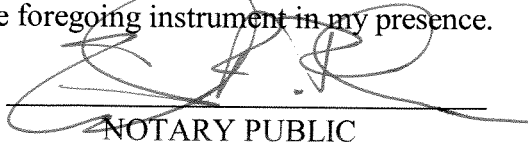
EMILY R. RHODEN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 7/28/2015


Guofeng Xu

Address: 40 Silvers Lane
Plainsboro, New Jersey 08536
United States of America

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 16th day of November 20 11, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.


NOTARY PUBLIC

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:

EMILY LANG
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE:

NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
4. PORTA EL SELLO/ESTAMPA DE:

EMILY LANG, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL 7 DE ABRIL DE 2014
7. por Andrew P. Sidamon-Eristoff

Tesorero de Estado
8. NO: A515684
9. SELLO/ETAMPA
10. FIRMA:

(Rúbrica)



Número de Certificado: 131320409

Verificar este certificado en

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

Yo, Michele Konrad, de COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, por medio del presente declaro que la copia anexa al presente es una fotocopia fiel de la cesión de la Solicitud de Patente Internacional PCT/US2011/63031 presentada el 2 de Diciembre de 2011.

[Rúbrica] _____
Michele Konrad
Asistente Legal Senior – Patentes
Colgate-Palmolive Company

Suscrito y jurado
Ante mí hoy 1
de Abril de 2014

x [Rúbrica] _____

EMILY LANG
NOTARIO PUBLICO
ESTADO DE NEW JERSEY
MI COMISION VENCE EL 30 DE NOVIEMBRE DE 2018

CESION

CONSIDERANDO QUE, nosotros, **Lin Fei, Stanislav Jaracz, Ying Yang y Guofeng Xu** (a continuación referidos como los CEDENTES), con domicilio, respectivamente, como se establece de aquí en adelante, hemos hecho una invención para la cual la Solicitud para Título de Patente fue presentada en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos en la Oficina de Recepción Internacional para la Solicitud Internacional No. PCT/US2011/63031, presentada el 2 de Diciembre de 2011, mencionando al CEDENTE(S) como inventor(es), y titulada, “**COMPOSICIONES DEL CUIDADO ORAL**”, y

CONSIDERANDO QUE, Colgate-Palmolive Company, una corporación debidamente organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América y con oficinas y lugar de negocios en 300 Park Avenue, New York, New York 10022, y oficinas y lugar de negocios en 909 River Road, Piscataway, New Jersey 08854 (a continuación referido como “CESIONARIO”), está deseoso de obtener todo derecho, título e interés en y para la invención antes mencionada y solicitud de Patente así como derechos de patente correspondientes a nivel mundial;

AHORA, POR LO TANTO, conforme a una consideración buena y valiosa, cuya recepción y suficiencia se reconocen por medio del presente, el CEDENTE(S), por la presente vende, cede y transfiere al CESIONARIO, el completo y exclusivo derecho, título e interés en y para la invención antes mencionada, la Solicitud de Patente Internacional antes mencionada y todas las solicitudes de Patente extranjeras correspondientes, todas las solicitudes de Patente de los Estados Unidos divisionales, de continuación, continuación-en-parte, reexpedición, reexaminación, y cualesquiera adicionales, mismas que reclamen prioridad a la Solicitud Internacional antes mencionada, y todos los Títulos de Patente o derechos comparables que se expidan sobre la misma en los Estados Unidos y en todos los Países extranjeros, junto con los derechos de prioridad bajo la Convención Internacional

para la Protección de Propiedad Industrial, Convención Interamericana relacionada con Patentes, Diseños y Modelos Industriales, y cualquier otro acuerdo internacional al cual se adhieran los Estados Unidos de América, y el CEDENTE(S) por la presente autoriza y solicita al Comisionado de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos y todas las Oficinas de Patente Extranjeras a expedir todos los Títulos de Patente o derechos comparables en cualquier solicitud como se mencionó anteriormente al CESIONARIO, o a sus sucesores, asignados o representantes legales;

EL CEDENTE(S), por la presente conviene que el CEDENTE(S) tiene el completo derecho para conferir el interés total aquí cedido, y que el CEDENTE(S) no ha ejecutado, y no ejecutará, ningún acuerdo en conflicto con el presente;

EL CEDENTE(S) acuerda comunicar al CESIONARIO o sus sucesores, asignados, o representantes legales cualquiera y todos los hechos conocidos por ellos o cualquiera de ellos respecto a dicha invención, y sin mayor remuneración para testificar en cualquier proceso legal, firmar todos los documentos legales, ejecutar todas las solicitudes divisionales, de continuación, continuaciones-en-parte, reexpediciones y reexaminaciones, hacer todos los juramentos y generalmente hacer todos los actos legales para ayudar al CESIONARIO o sus sucesores, asignados o representantes legales a obtener y hacer valer la protección apropiada de la patente para dicha invención en todos los países y mejorar o perfeccionar el derecho del CESIONARIO en y para la invención y derechos de patente del mismo.

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

Esta Cesión tiene vigencia a partir del 2 de Diciembre de 2011
(fecha de presentación)

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Yo, he puesto mi firma y sello este día 16 de Noviembre de 2011.

EMILY R. RHODEN
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
MI COMISION VENCE EL 28/7/2015

[Rúbrica]

Lin Fei

Dirección:

91 Stillwell Road
Kendall Park, New Jersey 08824
Estados Unidos de América

Estado de New Jersey
Condado de Middlesex

En este día 16 de Noviembre de 2011, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y País antes mencionados, personalmente compareció el arriba firmante, sabido por mí que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

[Rúbrica]

NOTARIO PÚBLICO

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Yo, he puesto mi firma y sello este día 16 de Noviembre de 2011.

EMILY R. RHODEN
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
MI COMISION VENCE EL 28/7/2015

[Rúbrica]

Stanislav Jaracz

Dirección:

22 Heather Drive
Somerset, New Jersey 08873
Estados Unidos de América

Estado de New Jersey
Condado de Middlesex

En este día 16 de Noviembre de 2011, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y País antes mencionados, personalmente compareció el arriba firmante, sabido por mí que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

[Rúbrica]

NOTARIO PÚBLICO

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Yo, he puesto mi firma y sello este día 16 de Noviembre de 2011.

EMILY R. RHODEN
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
MI COMISION VENCE EL 28/7/2015

[Rúbrica]

Ying Yang

Dirección:

49 Chesapeake Road
Monmouth Junction, New Jersey 08852
Estados Unidos de América

Estado de New Jersey
Condado de Middlesex

En este día 16 de Noviembre de 2011, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y País antes mencionados, personalmente compareció el arriba firmante, sabido por mí que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

[Rúbrica]

NOTARIO PÚBLICO

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Yo, he puesto mi firma y sello este día 16 de Noviembre de 2011.

EMILY R. RHODEN
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
MI COMISION VENCE EL 28/7/2015

[Rúbrica]

Guofeng Xu

Dirección:

40 Silvers Lane
Plainsboro, New Jersey 08536
Estados Unidos de América

Estado de New Jersey
Condado de Middlesex

En este día 16 de Noviembre de 2011, ante mí, un Notario Público en y para el Estado y País antes mencionados, personalmente compareció el arriba firmante, sabido por mí que es la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

[Rúbrica]

NOTARIO PÚBLICO

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 14 - 0046926
		Bogotá D.C., Mayo 05 de 2014 - 16:33:04

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 83.008.643
----------------------------	---------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597584	05/05/2014	82.315.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
			\$515.000.00
		=====	

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 14 - 005189
		Bogotá D.C., Enero 17 de 2014 - 11:39:28

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 83.008.643
----------------------------	---------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	126233	09/12/2013		320.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	31.000.00
			\$31.000.00
		=====	

SON: **TREINTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____