

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-114790-00000-0000

Fecha: 2011-09-06 16:38:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

21. **EXPEDIENTE No.** _____

UN MÉTODO PARA PROPORCIONAR AL MENOS UN COMPUESTO

54. **TITULO** _____

DERIVADO DE MENTOL COMO AGENTE ACTIVO ORAL Y SISTEMICO

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** _____

COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

DOMICILIO _____

NEW YORK, NY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. **APODERADO** _____

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. **BOGOTÁ, D.C.** _____

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-114790- -00000-0000

ón

Fecha: 2011-09-06 16:38:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76**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

Nombre: COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

Dirección: 300 Park Avenue, New York, NY
10022, Estados Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de
América.Lugar de Constitución: Estados Unidos de
América.

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Calle 70 A #4-41, Bogotá, Colombia.

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

80.410.337 TP 57492

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de
Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de radicación (del poder). _____

4

INVENTOR (ES)
(72)Nombre: TRIVEDI, Harsh, M.; MIKSA, Davide; WORRELL, Cortney; MACIAS,
Chanda; XU, Tao; YANG, Ying; HU, Yanan.Dirección: 134 Grantham Drive, Somerset, NJ 08873, Estados Unidos de América; 2
Brookmead Road, Newark, DE 19711, Estados Unidos de América; 253
Greenbrook Road, North Plainfield, NJ 07060, Estados Unidos de América; 59
Victroia Drive, Somerset, NJ 08873, Estados Unidos de América; 41 Jermee Drive,
East Brunswick, New Jersey 08816, Estados Unidos de América; 49 Chesapeake
Road, Monmouth Junction, NJ 08852, Estados Unidos de América; 215 W. 83rd
Street, 6b, New York, NY 10024, Estados Unidos de América, respectivamente.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América respectivamente.

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/US2009/039167

Fecha

01.04.2009

Publicación Internacional No

WO 2010/120275

A2

Fecha

21.10.2010

6 Título (54):

UN MÉTODO PARA PROPORCIONAR AL MENOS UN COMPUESTO DERIVADO DE
MENTOL COMO AGENTE ACTIVO ORAL Y SISTÉMICO

7 Clasificación Internacional (51): _____

8 Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☐NO ☒

9 Comprobante de pago No. 11-75317 11-75361

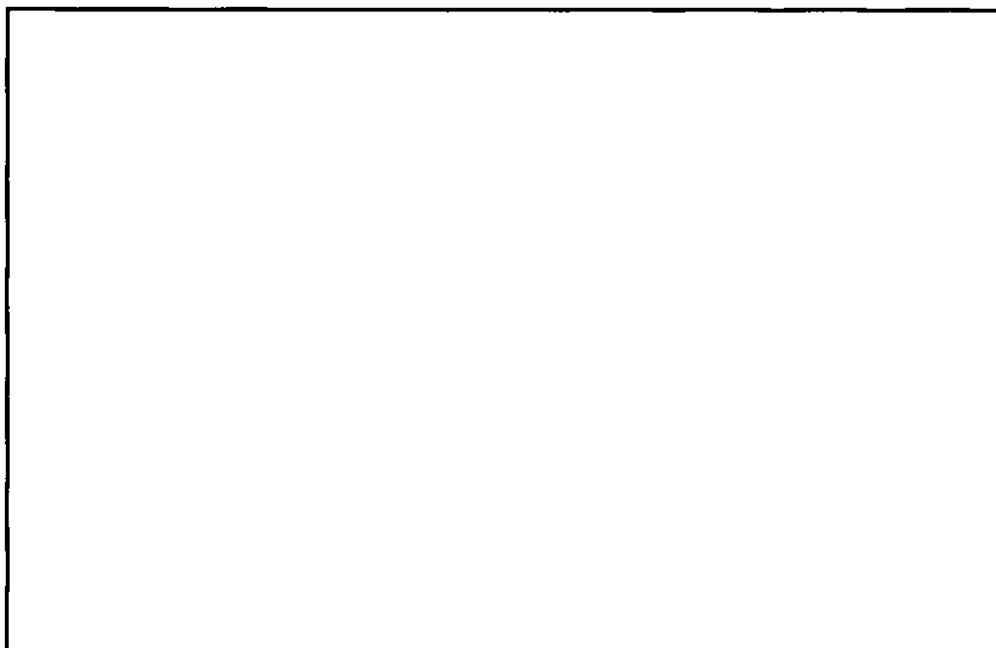
Fecha 02-09-2011

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 571.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no esté inscrita en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Fotocopia autenticada.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al español (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional bajo el Art. 34.
- ☒ Otros: Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales \$ 135.000 (5*\$27.000).

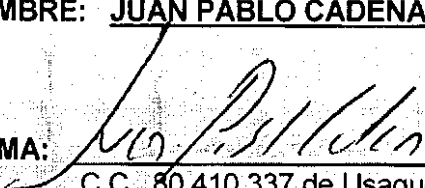
11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



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.

118013 3

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0075317

Bogotá D.C., Agosto 05 de 2011 - 07:00:02

RECIBIDO DE : BRIGARD NI 800.134.536

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391765953	04/08/2011	36.912.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUSTRIALES	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: [Signature]

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-114790-00000-0000

Fecha: 2011-09-08 16:38:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

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

Agosto 5 de 2011 - 07:00:12

1100134

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0075361

Bogotá D.C., Agosto 05 de 2011 - 07:00:02

RECIBIDO DE : BRIGARD

NI 800.134.536

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391765953	04/08/2011	36.912.000.00

*** Conceptos Pagados ***

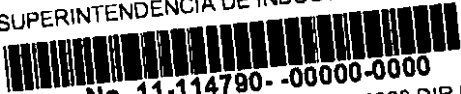
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	135.000.00	135.000.00
				\$135.000.00

SON: **CIENTO TREINTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-114780- -00000-0000

Fecha: 2011-09-06 16:38:00
Tra: 11 PATENTEIYII
Act: 411 PRESENTACION

Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 76

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

Agosto 5 de 2011 - 07:00:14

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
21 October 2010 (21.10.2010)(10) International Publication Number
WO 2010/120275 A2(51) International Patent Classification:
D02G 3/36 (2006.01) C23C 16/44 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/US2009/039167(22) International Filing Date:
1 April 2009 (01.04.2009)

(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, NY 10022 (US).

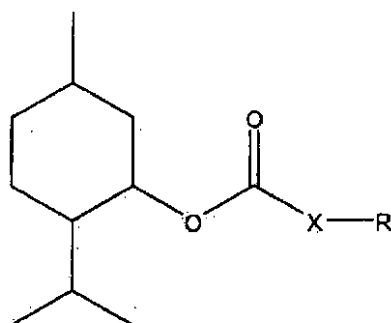
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): TRIVEDI, Harsh,
M. [US/US]; 134 Grantham Drive, Somerset, NJ 08873
(US). MIKSA, Davide [HR/US]; 2 Brookmead Road,
Newark, DE 19711 (US). WORRELL, Cortney
[US/US]; 253 Greenbrook Road, North Plainfield, NJ
07060 (US). MACIAS, Chanda [US/US]; 59 Victrola
Drive, Somerset, NJ 08873 (US). XU, Tao [US/US]; 41
Jernee Drive, East Brunswick, NJ 08816 (US). YANG,
Ying [CN/US]; 49 Chesapeake Road, Monmouth Junc-
tion, NJ 08852 (US). HU, Yanan [CN/US]; 215 W. 83rd
Street, Apt. 6b, New York, NY 10024 (US).(74) Agent: TRAUT, Donald, L.; Colgate-Palmolive Compa-
ny, Patent Department, 909 River Road, Piscataway, NJ
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, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, 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:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: MENTHOL-DERIVATIVE COMPOUNDS AND USE THEREOF AS ORAL AND SYSTEMIC ACTIVE AGENTS



Formula 1

(57) Abstract: The present invention discloses novel uses of specific menthol-derivative compounds of Formula 1, and composi-
tions thereof, for methods of providing oral and systemic health care benefits, and methods of up-regulating or down-regulating
periodontal disease metabolites: Formula 1 wherein, X is an oxygen atom or an NH radical; and R is an unsubstituted or substitut-
ed aryl or aliphatic radical. In some embodiments, the oral and systemic health care benefits include biofilm anti- attachment, anti-
inflammation, anti-oxidant, anti-bone loss, and anti-microbial benefits. In some embodiments, the periodontal disease metabolites
correspond to healthy and/or diseased oral status and allow differential diagnosis of oral health.

UN MÉTODO PARA PROPORCIONAR AL MENOS UN COMPUESTO DERIVADO DE MENTOL COMO AGENTE ACTIVO ORAL Y SISTÉMICO

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a métodos y composiciones para proporcionar beneficios orales y/o sistémicos de salud - incluyendo beneficios de anti-adhesión de bio-películas, anti-inflamación, anti-oxidantes, anti-pérdida ósea, y anti-microbianos - que incluyen los compuestos derivados de mentol de la **Fórmula 1**, o mezclas de los mismos, y al menos un excipiente. La presente invención se refiere además a métodos y composiciones para sobre-regular y/o bajo-regular metabolitos de enfermedades periodontales que incluyen los compuestos derivados de mentol de la **Fórmula 1**, o mezclas de los mismos, y al menos un excipiente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

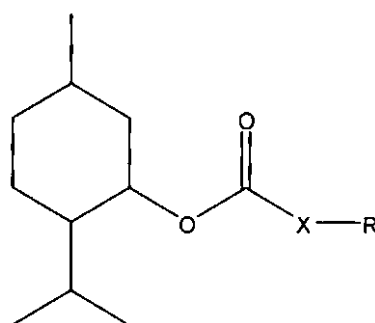
La enfermedad periodontal es la inflamación de algunas de, o todas, las estructuras de soporte de los dientes, incluyendo las encías, cemento, ligamento periodontal, y hueso alveolar. Los metabolitos de enfermedad periodontal en el fluido crevicular gingival corresponden al estado oral sano y/o enfermo y permiten el diagnóstico diferencial de la salud oral. La inflamación oral resulta generalmente de la infección por bacterias de bio-película oral - un depósito microbiano suave que se forma sobre los dientes y está implicado en la ocurrencia de la gingivitis, periodontitis, caries y otras formas de enfermedad periodontal - y destruye las fibras conectoras y el hueso de soporte que mantiene los dientes en su lugar. Otro factor de la enfermedad periodontal es el daño oxidativo celular inducido por microbios. Los radicales libres oxidantes son utilizados por el cuerpo como sistemas de defensa contra los ataques de antígenos. Sin embargo, los radicales libres oxidantes podrían iniciar también reacciones incontroladas en cadena que resultan en daño al tejido del huésped e inflamación tal como la que se ve en la gingivitis oral. El daño oxidativo sistémico celular, inflamación del tejido huésped y pérdida de hueso ocurren mediante mecanismos similares.

Los compuestos derivados de mentol son ingredientes activos fisiológicos de enfriamiento que se usan frecuentemente para llevar una sensación de frescura sobre la piel o las membranas mucosas - ésto es, las membranas mucosas en la cavidad oral, nasal, y/o faríngea - al bloquear canales de calcio aunque sin que

ocurra ningún enfriamiento físico real, tal como ocurre por ejemplo con la evaporación de solvente.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención revela usos noveles de compuestos específicos derivados de mentol de la **Fórmula 1**:



Fórmula 1

en donde,

X es un átomo de oxígeno o un radical NH; y

R es un radical de arilo o alifático, no sustituido o sustituido.

Es un resultado sorprendente e inesperado de la presente invención que cuando se hacen reaccionar los radicales de arilo y alifáticos en la relación apropiada con mentol para lograr los compuestos de la presente invención, se logran mejoras en el desempeño de estos compuestos y usos noveles al aplicarlos a productos de cuidado personal.

En algunas realizaciones, la presente invención revela el uso novel de al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1** y composiciones del mismo, para métodos que proporcionan beneficios de cuidado de salud oral y sistémica. En algunas realizaciones, los beneficios de cuidado de salud oral y sistémica incluyen beneficios de anti-adhesión de bio-películas, anti-inflamación, anti-oxidantes, anti-pérdida ósea, y anti-microbianos.

En algunas realizaciones, la presente invención revela una composición para proporcionar beneficios de cuidado de salud oral y sistémica que incluye al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1** y al menos un excipiente.

En algunas realizaciones, la presente invención revela el uso novel de al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1** y composiciones del mismo, para métodos que sobre-regulan o bajo-regulan metabolitos de enfermedades periodontales, y también métodos correspondientes. En algunas realizaciones, los metabolitos de enfermedad periodontal corresponden al estado oral sano y/o enfermo y permiten el diagnóstico diferencial de la salud oral.

En algunas realizaciones, la presente invención revela una composición para sobre-regular o bajo-regular metabolitos de enfermedad periodontal que incluye al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1** y al menos un excipiente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se utiliza a lo largo de todo el documento, los rangos se usan como forma abreviada para describir todos y cada uno de los valores que estén dentro del rango. Cualquier valor dentro del rango se puede seleccionar como término del rango. Además, todas las referencias que se citen en el documento se incorporan por la presente como referencia en su totalidad.

I. Métodos de uso de compuestos derivados de mentol

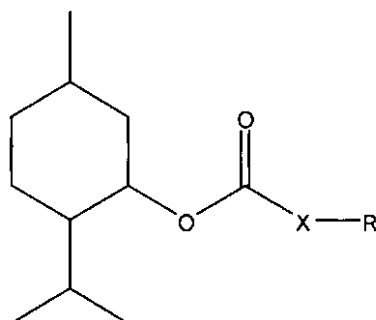
En algunas realizaciones, la presente invención revela el uso novel de compuestos derivados de mentol de la **Fórmula 1** y composiciones del mismo, para métodos que proporcionan beneficios de cuidado de salud oral y sistémica. En algunas realizaciones, la presente invención revela un método para proporcionar beneficios de cuidado de salud oral. En algunas realizaciones, la presente invención revela un método para proporcionar beneficios de cuidado de salud sistémica. En algunas realizaciones, la presente invención revela un método para proporcionar al menos un beneficio de cuidado de salud oral y sistémica escogido de: beneficios de anti-adhesión de bio-películas orales, anti-inflamación, anti-oxidantes, anti-pérdida ósea, y anti-microbianos. En algunas realizaciones, la presente invención revela un método para proporcionar múltiples beneficios de cuidado de salud oral y sistémica. En algunas realizaciones, la presente invención revela un método para proporcionar múltiples beneficios de cuidado de salud oral y sistémica que incluyen uno o más de los siguientes: beneficios de anti-adhesión de bio-películas orales, anti-inflamación, anti-oxidantes, anti-pérdida ósea, y anti-microbianos.

En algunas realizaciones, la presente invención revela el uso novel de compuestos específicos derivados de mentol de la **Fórmula 1** y composiciones de los mismos, para métodos que sobre-regulan o bajo-regulan metabolitos de enfermedades periodontales. En algunas realizaciones, la presente invención revela un método para sobre-regular al menos un metabolito de enfermedades periodontales. En algunas realizaciones, la presente invención revela un método para bajo-regular al menos un metabolito de enfermedades periodontales. En

algunas realizaciones, la presente invención revela un método para sobre-regular y/o bajo-regular múltiples metabolitos de enfermedades periodontales.

A. Composiciones de la **Fórmula 1**

En algunas realizaciones, la presente invención revela usos novedales de compuestos derivados de mentol de la **Fórmula 1**:



Fórmula 1

en donde,

X es un átomo de oxígeno o un radical NH; y

R es un radical de arilo o alifático, no sustituido o sustituido.

En algunas realizaciones, X es un átomo de oxígeno. En algunas realizaciones, X es un radical NH. En algunas realizaciones, R es un radical de arilo no sustituido. En algunas realizaciones, R es un radical de arilo sustituido. En algunas realizaciones, R es un radical de arilo mono-sustituido. En algunas realizaciones, R es un radical de arilo poli-sustituido. En algunas realizaciones, R es un radical alifático no sustituido. En algunas realizaciones, R es un radical alifático sustituido. En algunas realizaciones, R es un radical alifático mono-sustituido. En algunas realizaciones, R es un radical alifático poli-sustituido.

En algunas realizaciones de la **Fórmula 1**, R es un radical de arilo sustituido que tiene hasta 12 átomos de carbono, en donde los sustituyentes de escogen de: radicales ciano, radicales de hidroxilo, radicales de amida, radicales de éster, y radicales de amina.

En otras realizaciones de la **Fórmula 1**, R es un radical alifático recto, ramificado, o cíclico, o R es un radical hidroxi-alifático recto, ramificado, o cíclico, cada uno con hasta 10 átomos de carbono.

B. Beneficio anti-adhesión de bio-película oral

1. Descripción del beneficio

Las bio-películas orales - que incluyen bacterias, sub-productos bacterianos extra-celulares, proteínas, lípidos y glico-lípidos - son matrices que se forman sobre superficies orales que proporcionan ubicaciones para la formación de cálculo o sarro. En algunas realizaciones, la presente invención revela un método para proporcionar un beneficio de anti-adhesión de bio-película oral. En algunas

realizaciones, el método incluye proporcionar al menos un compuesto derivado de mentol que se conforma a la **Fórmula 1**, y composiciones del mismo.

En algunas realizaciones, el beneficio proporcionado de anti-adhesión de bio-película oral incluye al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, y composiciones del mismo, que interactúa con bacterias orales para evitar que se adhieran a una superficie oral. En algunas realizaciones, al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, y composiciones del mismo, interactúa con adhesinas, ligandos, u otras entidades sobre la superficie de bacterias orales que ordinariamente facilitarían un enlace con un receptor u otra entidad sobre la superficie oral. En algunas realizaciones, el beneficio proporcionado de anti-adhesión de bio-película oral incluye al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, y composiciones del mismo, que interactúa con una superficie oral para formar una capa protectora, tal que las bacterias y los componentes de la bio-película no se puedan adherir a la superficie oral o dental, con lo que se previene que se forme una capa inicial de anclaje sobre la superficie oral. En algunas realizaciones, al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, y composiciones del mismo, podría cubrir sustancialmente una superficie oral, y prevenir la adhesión de las bacterias y otros componentes de la matriz de la bio-película.

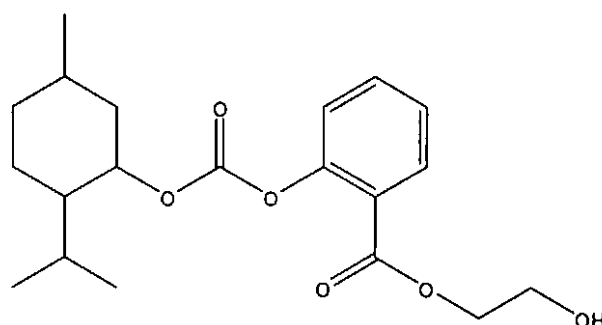
2. Fórmula específica

En algunas realizaciones, la presente invención revela una composición para proporcionar un beneficio de anti-adhesión de bio-película oral que incluye: al menos un compuesto derivado de mentol que se conforma a la **Fórmula 1** y al menos un excipiente. En algunas realizaciones, la composición para proporcionar un beneficio de anti-adhesión de bio-película oral es una composición dentífrica. En algunas realizaciones, la composición dentífrica es un miembro que se escoge de: pastas dentales, geles, enjuagues bucales, hilos dentales, polvos, bandas que se adhieren a las encías, cepillos dentales, y similares. En algunas realizaciones, la composición dentífrica de acuerdo con la presente invención es una pasta dental.

En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol que proporciona el beneficio de anti-adhesión de bio-película oral está presente en una composición en una cantidad desde 0,05 % en peso hasta 5 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad desde 0,1 % en peso hasta 1 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una

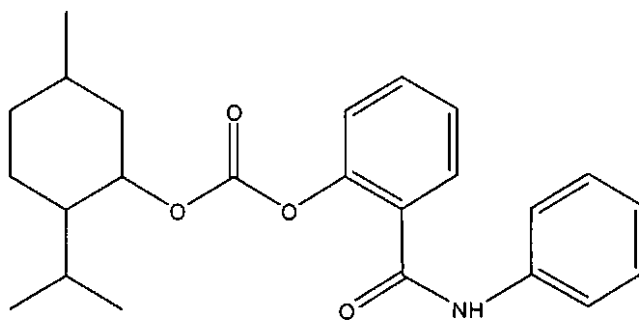
cantidad desde 0,25 % en peso hasta 0,5 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad de 0,25 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad de 0,5 % en peso.

En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol que proporciona el beneficio de anti-adhesión de bio-película oral es:



2-hidroxietil 2-((2-isopropil-5-metilciclohexiloxi)carboniloxi)benzoato

En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol que proporciona el beneficio de anti-adhesión de bio-película oral es:



2-isopropil-5-metilciclohexil 2-(fenilcarbamoil)fenil carbonato

En algunas realizaciones, el al menos un excipiente es un miembro que se escoge de: surfactantes, agentes desensibilizadores, agentes blanqueadores, agentes de control de sarro, agentes antibacterianos, abrasivos incluyendo sílice, agentes enlazantes y espesantes, detergentes, agentes adhesivos, moduladores de espuma, agentes modificadores de pH, agentes de sensación bucal, endulzantes, saborizantes, colorantes, preservativos, combinaciones de los mismos, y similares.

3. Prueba

El beneficio de anti-adhesión de bio-película oral de los compuestos derivados de mentol de la presente invención se investigó mediante el uso del ensayo de violeta de cristal (SOP N° ATO-5345-00) en una placa de 384 platillos en un rango de concentraciones de 0,0004 - 2500 ppm.

C. Beneficio anti-inflamatorio

1. Descripción del beneficio

La consecuencia inmediata del daño de tejidos es la liberación de ciertos agentes químicos - ésto es, histamina, serotonina, y las quininas - que son mediadores de inflamación y evocan e intensifican eritema, edema, calor, dolor y pérdida de la función del tejido.

El factor estimulador de colonias de macrófagos granulocitos (GM-CSF, por sus siglas en inglés) es una citoquina que funciona como un factor de crecimiento de glóbulos blancos, que estimula las células madre a que produzcan granulocitos y monocitos. Los monocitos salen de la circulación y migran al tejido, después de los que maduran a macrófagos. Por tanto, el GM-SCF es parte de la cascada inmuno/inflamatoria, por la cual la activación de un pequeño número de macrófagos puede llevar rápidamente a un incremento de su número.

La interleuquina-1b (IL-1b) es una citoquina pro-inflamatoria producida por macrófagos, monocitos, y células dendríticas. Ellos forman una parte importante de las respuesta inflamatoria del cuerpo contra la infección al aumentar la expresión de factores de adhesión sobre las células endoteliales para permitir la trans migración de leucocitos, las células que combaten los patógenos, a sitios de infección y re-enfocar el centro termo-regulador del hipotálamo, lo que lleva a una mayor temperatura corporal que se expresa como fiebre y ayuda a que el sistema inmunológico del cuerpo combata la infección.

La interleuquina-6 (IL-6) es otra interleuquina que actúa como una citoquina pro-inflamatoria. La secretan las células T y los macrófagos para estimular la respuesta inmunológica al trauma, especialmente quemaduras u otros daños de tejido que llevan a la inflamación. Lo macrófagos pueden secretar la IL-6 se en respuesta a moléculas microbianas específicas que se enlazan a moléculas del sistema inmunológico innato presentes sobre la superficie de la célula (o en compartimientos intra-celulares) que inducen cascadas de señalamiento intra-celular que dan lugar a la producción de citoquina inflamatoria.

La interleuquina-8 (IL-8) es otra citoquina producida por macrófagos y otros tipos de células tales como las células epiteliales. La IL-8 es uno de los mayores mediadores de la respuesta inflamatoria y funciona como un quimo-atrayente. También es un potente factor angiogénico.

El factor α de necrosis de tumor (TNF- α , por sus siglas en inglés) es otra citoquina involucrada en la inflamación sistémica y es un miembro de un radical de citoquinas que estimula la reacción de fase aguda. El rol primario del TNF- α está

en la regulación de células inmunes por medio de las cuales también es capaz de inducir la inflamación.

En algunas realizaciones, la presente invención revela un método para proporcionar un beneficio anti-inflamatorio. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un beneficio anti-inflamatorio. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un beneficio anti-inflamatorio sistémico. En algunas realizaciones, el método incluye proporcionar al menos un compuesto derivado de mentol que se conforma a la **Fórmula 1**, y composiciones del mismo.

En algunas realizaciones, el beneficio anti-inflamatorio proporcionado incluye al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, y composiciones del mismo, que inhiben la producción y/o liberación de al menos un agente químico involucrado en la inflamación. En algunas realizaciones, al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, y composiciones del mismo, inhibe la producción y/o liberación de GM-CSF. En algunas realizaciones, al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, y composiciones del mismo, inhibe la producción y/o liberación de IL-1b. En algunas realizaciones, al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, y composiciones del mismo, inhibe la producción y/o liberación de IL-6. En algunas realizaciones, al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, y composiciones del mismo, inhibe la producción y/o liberación de IL-8. En algunas realizaciones, al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, y composiciones del mismo, inhibe la producción y/o liberación de TNF- α . En algunas realizaciones, al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, y composiciones del mismo, proporciona una eficacia de beneficio anti-inflamatorio comparable a agentes anti-inflamatorios existentes. En algunas realizaciones, al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, y composiciones del mismo, proporciona una eficacia de beneficio anti-inflamatorio comparable al triclosán.

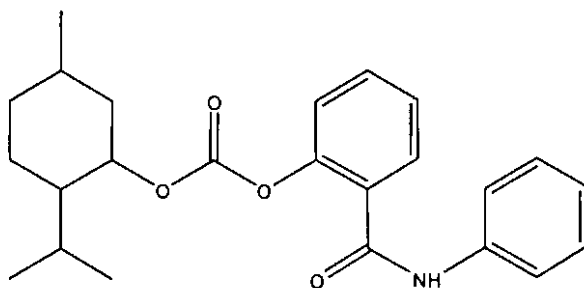
2. Fórmula específica

En algunas realizaciones, la presente invención revela una composición para proporcionar un beneficio anti-inflamatorio que incluye: al menos un compuesto derivado de mentol que se conforma a la **Fórmula 1** y al menos un excipiente. En algunas realizaciones, la composición para proporcionar un beneficio anti-inflamatorio es una composición dentífrica. En algunas realizaciones, la composición dentífrica es un miembro que se escoge de: pastas dentales, geles, enjuagues bucales, hilos dentales, polvos, bandas que se adhieren a las encías, cepillos dentales, y similares. En algunas realizaciones, la

composición dentífrica de acuerdo con la presente invención es una pasta dental. En algunas realizaciones, una composición dentífrica que incluye al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1** proporciona una eficacia de beneficio anti-inflamatorio comparable a dentífricos anti-inflamatorios existentes.

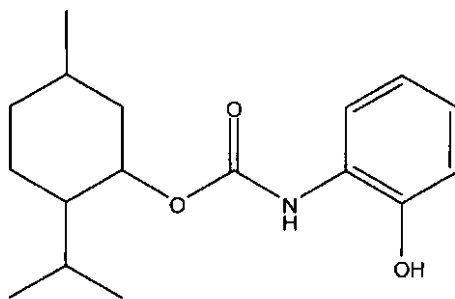
En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol que proporciona el beneficio anti-inflamatorio está presente en una composición en una cantidad desde 0,05 % en peso hasta 5 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad desde 0,1 % en peso hasta 1 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad desde 0,25 % en peso hasta 0,5 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad de 0,25 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad de 0,5 % en peso.

En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol que proporciona el beneficio anti-inflamatorio es:



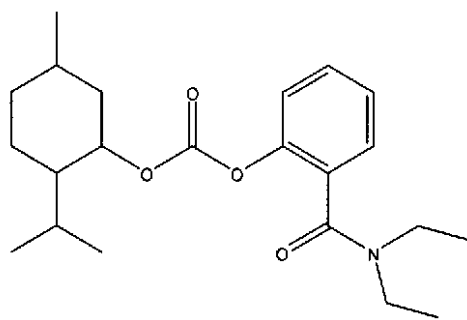
2-isopropil-5-metilciclohexil 2-(fenilcarbamoil)fenil carbonato

En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol que proporciona el beneficio anti-inflamatorio es:



2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato

En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol que proporciona el beneficio anti-inflamatorio es:



2-(diethylcarbamoyl)fenil 2-isopropil-5-metilciclohexil carbonato

En algunas realizaciones, el al menos un excipiente es un miembro que se escoge de: surfactantes, agentes desensibilizadores, agentes blanqueadores, agentes de control de sarro, agentes antibacterianos, abrasivos incluyendo sílice, agentes enlazantes y espesantes, detergentes, agentes adhesivos, moduladores de espuma, agentes modificadores de pH, agentes de sensación bucal, endulzantes, saborizantes, colorantes, preservativos, combinaciones de los mismos, y similares.

3. Prueba

La prueba anti-inflamatoria se llevó a cabo de acuerdo con SOP N° ATO-5307-00 que mide el porcentaje de inhibición de PGE₂ (Prostaglandina E2).

D. Beneficio anti-oxidante

1. Descripción del beneficio

La oxidación es una reacción química que transfiere electrones de una sustancia a un agente oxidante y podría producir radicales libres que inician reacciones en cadena dañinas al tejido e inflamación. La tensión oxidativa es el resultado de un desbalance entre la producción de oxígeno reactivo y la capacidad de un sistema biológico para eliminar fácilmente el daño tóxico resultante, y podría ser un factor importante en muchos estados de enfermedad. Los antioxidantes son agentes reductores capaces de retrasar o prevenir la oxidación de otras moléculas.

En algunas realizaciones, la presente invención revela un método para proporcionar un beneficio anti-oxidante. En algunas realizaciones, el método incluye proporcionar al menos un compuesto derivado de mentol que se conforma a la **Fórmula 1**, y composiciones del mismo.

En algunas realizaciones, el beneficio anti-oxidante incluye proporcionar al menos un compuesto derivado de mentol que se conforma a la **Fórmula 1**, y composiciones del mismo, que terminan una reacción en cadena de radicales libres. En algunas realizaciones, al menos un compuesto derivado de mentol de la

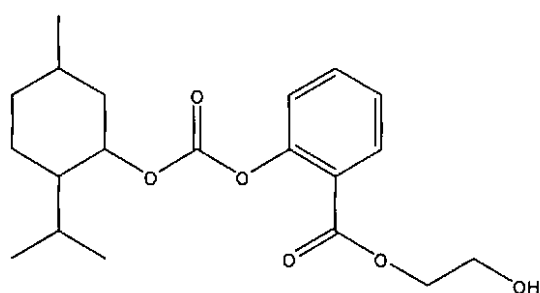
Fórmula 1, y composiciones del mismo, remueve intermediarios de radicales libres. En algunas realizaciones, al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, y composiciones del mismo, inhibe otras reacciones de oxidación al ser él mismo oxidado sin generar un radical libre. En algunas realizaciones, al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, y composiciones del mismo, proporciona una eficacia de beneficio anti-oxidante comparable a agentes anti-oxidantes existentes. En algunas realizaciones, al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, y composiciones del mismo, proporciona una eficacia de beneficio anti-oxidante comparable al de la Vitamina E.

2. Fórmula específica

En algunas realizaciones, la presente invención revela una composición para proporcionar un beneficio anti-oxidante que incluye: al menos un compuesto derivado de mentol que se conforma a la **Fórmula 1** y al menos un excipiente. En algunas realizaciones, la composición para proporcionar un beneficio anti-oxidante es una composición dentífrica. En algunas realizaciones, la composición dentífrica es un miembro que se escoge de: pastas dentales, geles, enjuagues bucales, hilos dentales, polvos, bandas que se adhieren a las encías, cepillos dentales, y similares. En algunas realizaciones, la composición dentífrica de acuerdo con la presente invención es una pasta dental. En algunas realizaciones, una composición dentífrica que incluye un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, o mezclas del mismo, proporciona una eficacia de beneficio anti-oxidante comparable a dentífricos anti-oxidantes existentes.

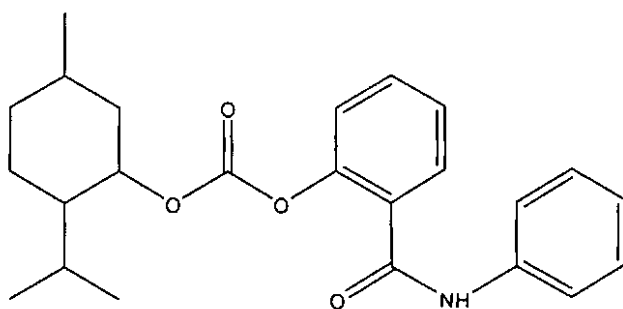
En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol que proporciona el beneficio anti-oxidante está presente en una composición en una cantidad desde 0,05 % en peso hasta 5 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad desde 0,1 % en peso hasta 1 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad desde 0,25 % en peso hasta 0,5 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad de 0,25 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad de 0,5 % en peso.

En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol que proporciona el beneficio anti-oxidante es:



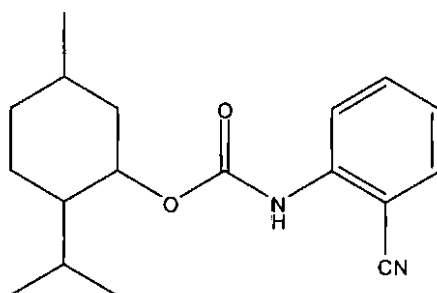
2-hidroxietil 2-((2-isopropil-5-metilciclohexil)carboniloxi) benzoato

En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol que proporciona el beneficio anti-oxidante es:



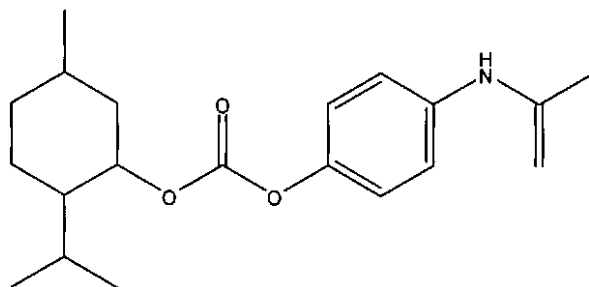
2-isopropil-5-metilciclohexil 2-(fenilcarbamoil)fenil carbonato

En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol que proporciona el beneficio anti-oxidante es:



2-isopropil-5-metilciclohexil 2-cianofenil carbamato

En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol que proporciona el beneficio anti-oxidante es:



2-isopropil-5-metilciclohexil 4-(prop-1-en-2-ilamino)fenil carbonato

En algunas realizaciones, el al menos un excipiente es un miembro que se escoge de: surfactantes, agentes desensibilizadores, agentes blanqueadores, agentes de control de sarro, agentes antibacterianos, abrasivos incluyendo sílice, agentes enlazantes y espesantes, detergentes, agentes adhesivos, moduladores de espuma, agentes modificadores de pH, agentes de sensación bucal, endulzantes, saborizantes, colorantes, preservativos, combinaciones de los mismos, y similares.

3. Prueba

La actividad anti-oxidante se determinó con el uso del ensayo de peroxidasas lípidas (Kamiya Biomedical Co., Seattle, Washington, EE.UU.) que es un método colorimétrico que mide la reducción de radicales de hidroperóxido de cumeno.

E. Beneficio anti-pérdida ósea

1. Descripción del beneficio

Uno de los factores principales involucrados en la remodelación ósea durante el crecimiento, desarrollo y sanación son las metaloproteasas de matriz (MMP's, por sus siglas en inglés), que incluyen las colagenasas intersticiales tales como la MMP-13, que degrada los colágenos intersticiales nativos en diversos tejidos. Sin embargo, se observan niveles elevados de MMP's en tejidos artríticos, y la degradación de MMP-13 por colágeno tipo II en cartílago es un paso obligado mediado por citoquina en el progreso de la artritis reumatoide y la osteoartritis. La expresión del ARNm (ácido ribonucleico mensajero) de MMP-13 está estimulada por la hormona paratiroidea (PTH, por sus siglas en inglés), que se incrementa sustancialmente en respuesta a intermediarios señalizadores de células y factores de transcripción que incluyen a IL-1 y TNF- α .

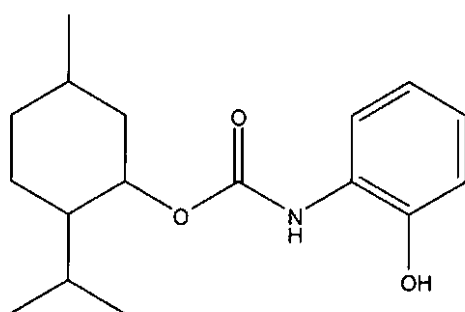
En algunas realizaciones, la presente invención revela un método para proporcionar un beneficio anti-pérdida ósea. En algunas realizaciones, el beneficio anti-pérdida ósea incluye proporcionar al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, y composiciones del mismo, que suprimen la expresión de ARNm de MMP-13. En algunas realizaciones, al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, y composiciones del mismo, inhibe la producción y/o liberación de hormona paratiroidea. En algunas realizaciones, al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, y composiciones del mismo, inhibe la producción y/o liberación de IL-1. En algunas realizaciones, al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, y composiciones del mismo, inhibe la producción y/o liberación de TNF- α .

2. Fórmula específica

En algunas realizaciones, la presente invención revela una composición para proporcionar un beneficio anti-pérdida ósea que incluye: al menos un compuesto derivado de mentol que se conforma a la **Fórmula 1** y al menos un excipiente. En algunas realizaciones, la composición para proporcionar un beneficio anti-pérdida ósea es una composición dentífrica. En algunas realizaciones, la composición dentífrica es un miembro que se escoge de: pastas dentales, geles, enjuagues bucales, hilos dentales, polvos, bandas que se adhieren a las encías, cepillos dentales, y similares. En algunas realizaciones, la composición dentífrica de acuerdo con la presente invención es una pasta dental.

En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol que proporciona el beneficio anti-pérdida ósea está presente en una composición en una cantidad desde 0,05 % en peso hasta 5 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad desde 0,1 % en peso hasta 1 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad desde 0,25 % en peso hasta 0,5 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad de 0,25 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad de 0,5 % en peso.

En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol que proporciona el beneficio anti-pérdida ósea es:



2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato

En algunas realizaciones, el al menos un excipiente es un miembro que se escoge de: surfactantes, agentes desensibilizadores, agentes blanqueadores, agentes de control de sarro, agentes antibacterianos, abrasivos incluyendo sílice, agentes enlazantes y espesantes, detergentes, agentes adhesivos, moduladores de espuma, agentes modificadores de pH, agentes de sensación bucal,

endulzantes, saborizantes, colorantes, preservativos, combinaciones de los mismos, y similares.

3. Prueba

La actividad anti-MMP-13 se determinó al medir la inhibición de expresión de ARNm de MMP-13 que es estimulada por hormona paratiroidea (PTH).

F. Beneficio anti-microbiano

1. Descripción del beneficio

En algunas realizaciones, la presente invención revela un método para proporcionar un beneficio anti-microbiano. En algunas realizaciones, el beneficio anti-microbiano incluye proporcionar al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, y composiciones del mismo, que perturban la fracción lipídica de la membrana de plasma del micro-organismo. En algunas realizaciones, al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, y composiciones del mismo, altera la permeabilidad de la membrana microbiana, lo que resulta en un escape de materiales intra-celulares y la muerte de la célula. En algunas realizaciones, al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, y composiciones del mismo, cruza las membranas de células microbianas, penetrando al interior de la célula e interactuando con sitios intra-celulares críticos para la actividad anti-microbiana.

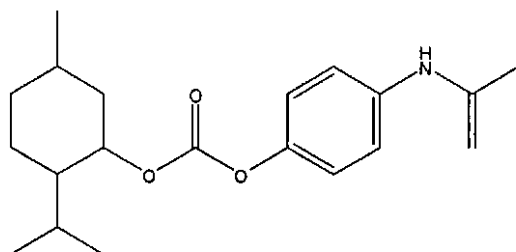
2. Fórmula específica

En algunas realizaciones, la presente invención revela una composición para proporcionar un beneficio anti-microbiano que incluye: al menos un compuesto derivado de mentol que se conforma a la **Fórmula 1** y al menos un excipiente. En algunas realizaciones, la composición para proporcionar un beneficio anti-microbiano es una composición dentífrica. En algunas realizaciones, la composición dentífrica es un miembro que se escoge de: pastas dentales, geles, enjuagues bucales, hilos dentales, polvos, bandas que se adhieren a las encías, cepillos dentales, y similares. En algunas realizaciones, la composición dentífrica de acuerdo con la presente invención es una pasta dental.

En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol que proporciona el beneficio anti-microbiano está presente en una composición en una cantidad desde 0,05 % en peso hasta 5 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad desde 0,1 % en peso hasta 1 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad desde 0,25 % en peso hasta 0,5 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto

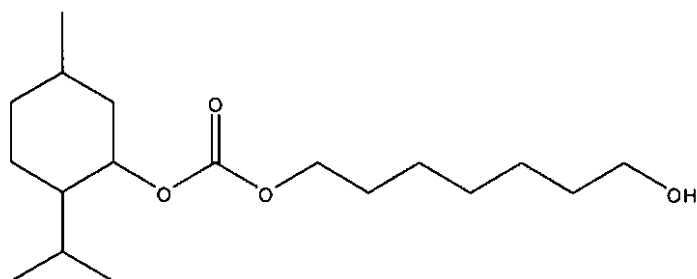
derivado de mentol está presente en una cantidad de 0,25 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad de 0,5 % en peso.

En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol que proporciona el beneficio anti-microbiano es:



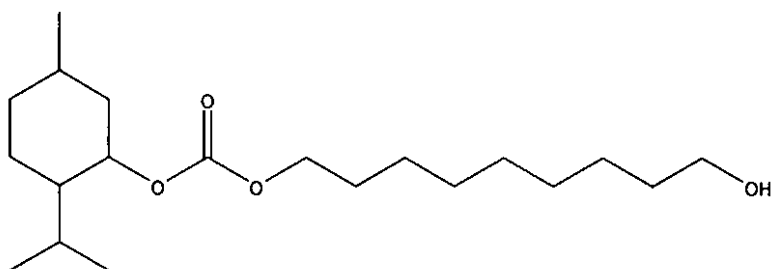
2-isopropil-5-metilciclohexil 4-(prop-1-en-2-il amino)fenil carbonato

En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol que proporciona el beneficio anti-microbiano es:



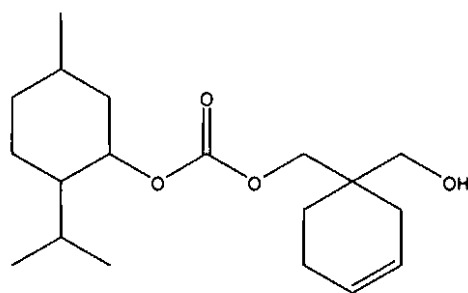
7-hidroxihetil 2-isopropil-5-metilciclohexil carbonato

En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol que proporciona el beneficio anti-microbiano es:



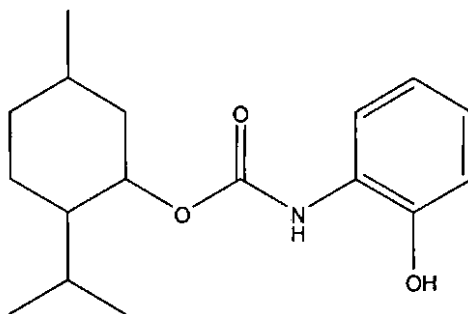
9-hidroxinonil 2-isopropil-5-metilciclohexil carbonato

En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol que proporciona el beneficio anti-microbiano es:



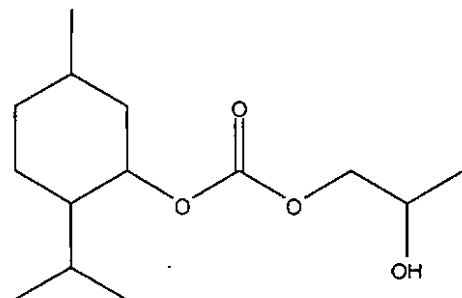
(1-(hidroximetil)ciclohex-3-enil)metil 2-isopropil-5-metilciclohexil carbonato

En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol que proporciona el beneficio anti-microbiano es:



2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato

En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol que proporciona el beneficio anti-microbiano es:



2-hidroxipropil 2-isopropil-5-metilciclohexil carbonato

En algunas realizaciones, el al menos un excipiente es un miembro que se escoge de: surfactantes, agentes desensibilizadores, agentes blanqueadores, agentes de control de sarro, agentes antibacterianos, abrasivos incluyendo sílice, agentes enlazantes y espesantes, detergentes, agentes adhesivos, moduladores de espuma, agentes modificadores de pH, agentes de sensación bucal, endulzantes, saborizantes, colorantes, preservativos, combinaciones de los mismos, y similares.

3. Prueba

La prueba anti-microbiano se midió de acuerdo con SOP N° ATO-5308-00 para la determinación de la Concentración Inhibitoria Mínima (MIC, por sus siglas en inglés).

G. Regulación de metabolitos de enfermedad periodontal

1. Definiciones

Como se usa en este documento, "estado oral sano" significa la ausencia de gingivitis y/o enfermedad periodontal.

Como se usa en este documento, "enfermedad periodontal" significa una inflamación del periodonto incluyendo la enfermedad gingival, o de las encías; del cemento, o capa externa de las raíces de los dientes; del hueso alveolar, o los sacos óseos dentro de los cuales se anclan los dientes; y de los ligamentos periodontal que son las fibras de tejido conectivo que van entre el cemento y el hueso alveolar e incluye gingivitis.

2. Metabolitos generales

Los metabolitos de enfermedad periodontal en el fluido crevicular gingival corresponden al estado oral sano y/o enfermo del periodonto y permiten el diagnóstico diferencial de la salud oral. Los metabolitos de enfermedades periodontales se podrían escoger entre: un compuesto generado por metabolismo de aminoácidos; un compuesto generado en el ciclo de úrea; un compuesto generado en la conversión de glutatión; un compuesto generado en el metabolismo lípido; un compuesto generado en el metabolismo de carbohidratos; un compuesto generado por el metabolismo de ácidos nucleicos; vitaminas; y co-factores.

Los metabolitos de enfermedades periodontales descritos en este documento se descubrieron utilizando técnicas de perfil metabolómico. Tales técnicas de perfil metabolómico se describen en las Patentes de los EE.UU. N° 7.005.225 y 7.329.489; y las Solicitudes de Patente de los EE.UU. N° 11/357.732; 11/301.077 (Publicación N° 2006/0134676); 11/301.078 (Publicación N° 2006/0134677); 11/301.079 (Publicación N° 2006/0134678); y 11/405.033 (Publicación N° 2007/0072203); en virtud de este documento el contenido completo de éstas se incorpora como referencia.

En algunas realizaciones, la presente invención revela el uso novel de compuestos específicos derivados de mentol de la **Fórmula 1** y composiciones de los mismos, para métodos que sobre-regulan y/o bajo-regulan metabolitos de enfermedades periodontales. En algunas realizaciones, el metabolito sobre-regulado o bajo-

regulado es al menos un compuesto escogido de: un compuesto generado por metabolismo de aminoácidos; un compuesto generado en el ciclo de úrea; un compuesto generado en la conversión de glutatión; un compuesto generado en el metabolismo lípido; un compuesto generado en el metabolismo de carbohidratos; un compuesto generado por el metabolismo de ácidos nucleicos; vitaminas; y co-factores.

3. Sobre-regulación

En algunas realizaciones, la presente invención revela un método para sobre-regular metabolitos de enfermedades periodontales. En algunas realizaciones, el método para sobre-regular metabolitos de enfermedades periodontales incluye un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1** y composiciones del mismo, que sobre-regulan al menos un metabolito seleccionado del radical que consiste de: ácido úrico, glutatión reducido, glutatión oxidado, ácido ascórbico, y glutamina.

En algunas realizaciones, la presente invención revela una composición para sobre-regular metabolitos de enfermedades periodontales que incluye: al menos un compuesto derivado de mentol que se conforma a la **Fórmula 1** y al menos un excipiente. En algunas realizaciones, la composición para sobre-regular metabolitos de enfermedades periodontales es una composición dentífrica. En algunas realizaciones, la composición dentífrica es un miembro que se escoge de: pastas dentales, geles, enjuagues bucales, hilos dentales, polvos, bandas que se adhieren a las encías, cepillos dentales, y similares. En algunas realizaciones, la composición dentífrica de acuerdo con la presente invención es una pasta dental.

En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad desde 0,05 % en peso hasta 5 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad desde 0,1 % en peso hasta 1 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad desde 0,25 % en peso hasta 0,5 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad de 0,25 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad de 0,5 % en peso.

En algunas realizaciones, el al menos un excipiente es un miembro que se escoge de: surfactantes, agentes desensibilizadores, agentes blanqueadores, agentes de control de sarro, agentes antibacterianos, abrasivos incluyendo sílice, agentes enlazantes y espesantes, detergentes, agentes adhesivos, moduladores

de espuma, agentes modificadores de pH, agentes de sensación bucal, endulzantes, saborizantes, colorantes, preservativos, combinaciones de los mismos, y similares.

4. Bajo-regulación

En algunas realizaciones, la presente invención revela un método para bajo-regular metabolitos de enfermedades periodontales. En algunas realizaciones, el método para bajo-regular metabolitos de enfermedades periodontales incluye un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1** y composiciones del mismo, que bajo-regulan al menos un metabolito seleccionado del radical que consiste de: inosina, hipoxantina, guanosina, guanina, leucina, isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofán, tirosina, valina, ácido fenilacético, ácido α -hidroxi-ioscaproico, ácido 5-amino-valérico, colina, glicerol-3-fosfato, y ácido N-acetilneuramínico.

En algunas realizaciones, la presente invención revela una composición para bajo-regular metabolitos de enfermedades periodontales que incluye: al menos un compuesto derivado de mentol que se conforma a la **Fórmula 1** y al menos un excipiente. En algunas realizaciones, la composición para bajo-regular metabolitos de enfermedades periodontales es una composición dentífrica. En algunas realizaciones, la composición dentífrica es un miembro que se escoge de: pastas dentales, geles, enjuagues bucales, hilos dentales, polvos, bandas que se adhieren a las encías, cepillos dentales, y similares. En algunas realizaciones, la composición dentífrica de acuerdo con la presente invención es una pasta dental.

En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente que bajo-regula los metabolitos de enfermedad periodontal está presente en una cantidad desde 0,05 % en peso hasta 5 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad desde 0,1 % en peso hasta 1 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad desde 0,25 % en peso hasta 0,5 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad de 0,25 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad de 0,5 % en peso.

En algunas realizaciones, el al menos un excipiente es un miembro que se escoge de: surfactantes, agentes desensibilizadores, agentes blanqueadores, agentes de control de sarro, agentes antibacterianos, abrasivos incluyendo sílice, agentes enlazantes y espesantes, detergentes, agentes adhesivos, moduladores

de espuma, agentes modificadores de pH, agentes de sensación bucal, endulzantes, saborizantes, colorantes, preservativos, combinaciones de los mismos, y similares.

II. Composiciones que incluyen compuestos derivados de mentol

A. Composiciones generales

En algunas realizaciones, una composición de acuerdo con la presente invención proporciona beneficios de cuidado de salud oral y/o sistémica. En algunas realizaciones, la presente invención revela una composición para proporcionar beneficios de cuidado de salud oral. En algunas realizaciones, la presente invención revela una composición para proporcionar beneficios de cuidado de salud sistémica. En algunas realizaciones, la presente invención revela una composición para proporcionar al menos un beneficio de cuidado de salud oral y sistémica escogido de: beneficios de anti-adhesión de bio-películas orales, anti-inflamación, anti-oxidantes, anti-pérdida ósea, y anti-microbianos. En algunas realizaciones, la presente invención revela una composición para proporcionar múltiples beneficios de cuidado de salud oral y sistémica. En algunas realizaciones, la presente invención revela una composición para proporcionar beneficios de cuidado de salud oral y sistémica que incluyen beneficios de anti-adhesión de bio-películas, anti-inflamación, anti-oxidantes, anti-pérdida ósea, y anti-microbianos.

En algunas realizaciones, una composición de acuerdo con la presente invención sobre-regula y/o bajo-regula al menos un metabolito de enfermedad periodontal. En algunas realizaciones, la presente invención revela una composición para bajo-regular al menos un metabolito de enfermedades periodontales. En algunas realizaciones, la presente invención revela una composición para bajo-regular al menos un metabolito de enfermedades periodontales. En algunas realizaciones, la presente invención revela una composición para sobre-regular y/o bajo-regular múltiples metabolitos de enfermedades periodontales.

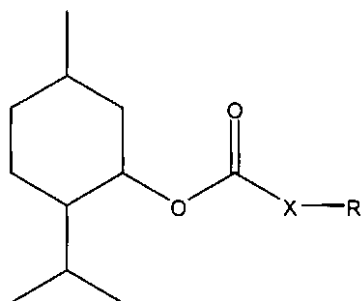
En algunas realizaciones, una composición de acuerdo con la presente invención es una composición oral adecuada para su uso en una cavidad oral. En algunas realizaciones, la composición oral es adecuada para su ingesta a través de una cavidad oral. En algunas realizaciones, una composición oral de acuerdo con la presente invención incluye, aunque no está limitada a: cremas, geles, pastas, espumas, emulsiones, suspensiones, aerosoles, atomizadores, enjuagues bucales, productos farmacéuticos, cápsulas, gránulos, pastillas, tabletas, dulces y

goma de mascar. En algunas realizaciones, la composición es una composición de cuidado oral. En algunas realizaciones, la composición de cuidado oral es una composición dentífrica. En algunas realizaciones, la composición dentífrica es un miembro que se escoge de: pastas dentales, geles, enjuagues bucales, hilos dentales, polvos, bandas que se adhieren a las encías, cepillos dentales, y similares. En algunas realizaciones, la composición dentífrica de acuerdo con la presente invención es una pasta dental.

En algunas realizaciones, una composición de acuerdo con la presente invención es una composición tópica adecuada para su uso fuera de una cavidad oral. En algunas realizaciones, una composición tópica de acuerdo con la presente invención incluye, aunque no está limitada a: jabones, detergentes sintéticos, preparaciones líquidas de ducha/baño, emulsiones, ungüentos, pastas, geles, aceites corporales, tonificantes, bálsamos, sueros, polvos, *eau de toilette*, colonias, perfumes, ceras, aerosoles, productos de cuidado de los pies, productos repelentes de insectos, productos de pantalla solar, preparaciones para después de asolearse, preparaciones para afeitarse o después de afeitarse, productos depilatorios, productos de cuidado del cabello, productos de cuidado de las uñas, desodorantes y/o anti-perspirantes, y productos cosméticos. En algunas realizaciones, la composición es una composición de cuidado tópica. En algunas realizaciones, la composición de cuidado tópico es un miembro que se escoge de: ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, atomizadores, aerosoles, aceites, y similares.

1. Composiciones de cuidado oral:

En algunas realizaciones, una composición de cuidado oral de acuerdo con la presente invención incluye al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, y al menos un excipiente. Los compuestos derivados de mentol adecuados para su uso en la presente invención se conforman a la **Fórmula 1**:



Fórmula 1

en donde,

X es un átomo de oxígeno o un radical NH; y

R es un radical de arilo o alifático, no sustituido o sustituido.

En algunas realizaciones, una composición de cuidado oral de acuerdo con la presente invención incluye al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1** donde X es un átomo de oxígeno. En algunas realizaciones, X es un radical NH. En algunas realizaciones, una composición de cuidado oral de acuerdo con la presente invención incluye al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1** donde R es un radical de arilo no sustituido. En algunas realizaciones, R es un radical de arilo sustituido. En algunas realizaciones, R es un radical de arilo mono-sustituido. En algunas realizaciones, R es un radical de arilo poli-sustituido. En algunas realizaciones, R es un radical alifático no sustituido. En algunas realizaciones, R es un radical alifático sustituido. En algunas realizaciones, R es un radical alifático mono-sustituido. En algunas realizaciones, R es un radical alifático poli-sustituido.

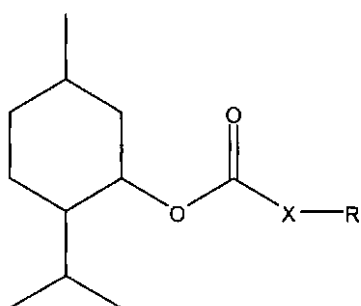
En algunas realizaciones, una composición de cuidado oral de acuerdo con la presente invención incluye al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1** donde R es un radical de arilo sustituido que tiene hasta 12 átomos de carbono, donde los sustituyentes se escogen de: radicales ciano, radicales de hidroxilo, radicales de amida, radicales de éster, y radicales de amina.

En algunas realizaciones, una composición de cuidado oral de acuerdo con la presente invención incluye al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, R es un radical alifático recto, ramificado, o cíclico, o R es un radical hidroxi-alifático recto, ramificado, o cíclico, cada uno con hasta 10 átomos de carbono.

En algunas realizaciones, una composición de cuidado oral de acuerdo con la presente invención incluye al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1** en una cantidad efectiva de desde 0,05 % en peso hasta 5% en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad efectiva desde 0,1 % en peso hasta 1 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad efectiva desde 0,25 % en peso hasta 0,5 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad efectiva de 0,25 % en peso. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto derivado de mentol está presente en una cantidad efectiva de 0,5 % en peso.

B. Compuestos específicos derivados de mentol

Los compuestos derivados de mentol adecuados para su uso en la presente invención se conforman a la **Fórmula 1**:

**Fórmula 1**

en donde,

X es un átomo de oxígeno o un radical NH; y

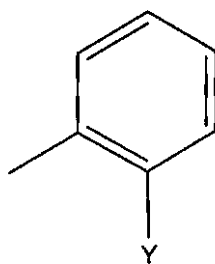
R es un radical de arilo o alifático, no sustituido o sustituido.

En algunas realizaciones, X es un átomo de oxígeno. En algunas realizaciones, X es un radical NH. En algunas realizaciones, R es un radical de arilo no sustituido. En algunas realizaciones, R es un radical de arilo sustituido. En algunas realizaciones, R es un radical de arilo mono-sustituido. En algunas realizaciones, R es un radical de arilo poli-sustituido. En algunas realizaciones, R es un radical alifático no sustituido. En algunas realizaciones, R es un radical alifático sustituido. En algunas realizaciones, R es un radical alifático mono-sustituido. En algunas realizaciones, R es un radical alifático poli-sustituido.

En algunas realizaciones de la **Fórmula 1**, R es un radical de arilo sustituido que tiene hasta 12 átomos de carbono, en donde los sustituyentes de escogen de: radicales ciano, radicales de hidroxilo, radicales de amida, radicales de éster, y radicales de amina.

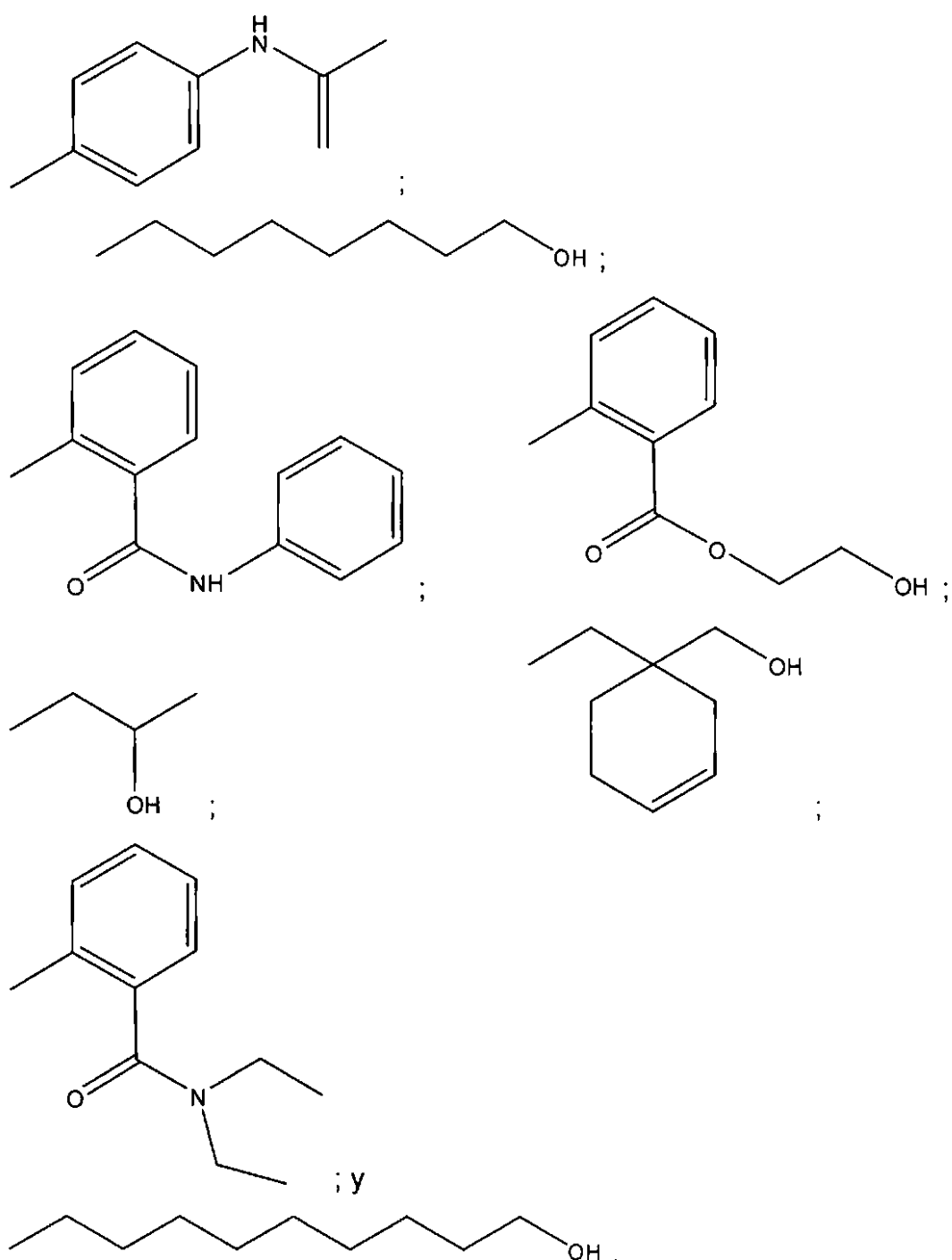
En otras realizaciones de la **Fórmula 1**, R es un radical alifático recto, ramificado, o cíclico, o R es un radical hidroxí-alifático recto, ramificado, o cíclico, cada uno con hasta 10 átomos de carbono.

En algunas realizaciones, R es.

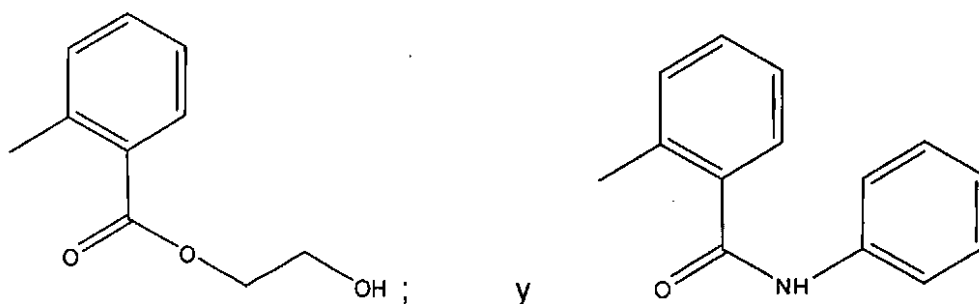


donde Y es un radical hidroxilo o ciano.

En algunas realizaciones, R es al menos es un miembro que se escoge de:



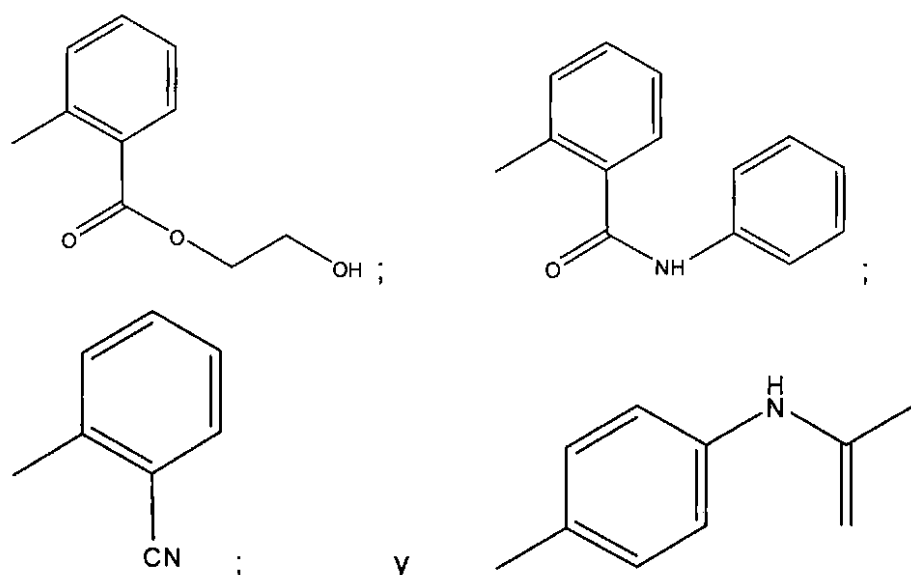
En algunas realizaciones, R proporciona al menos un beneficio anti-adhesión de bio-película oral, como se discutió anteriormente, y se podría seleccionar independientemente de:



En algunas realizaciones, R proporciona un beneficio anti-adhesión de biopelícula oral al interactuar con bacterias orales al inhabilitarlas de que se

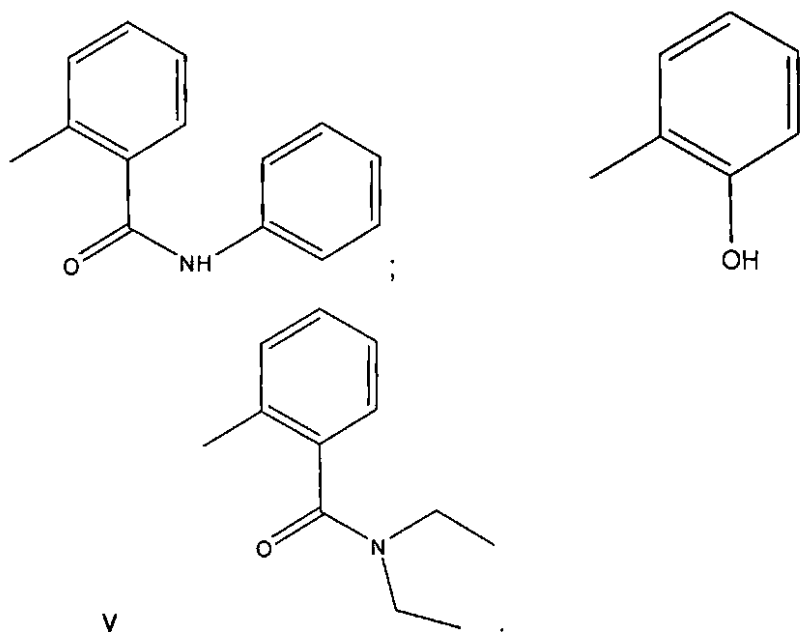
adhirieran a una superficie oral. En algunas realizaciones, R interactúa con adhesinas, ligandos, u otras entidades sobre la superficie de bacterias orales que ordinariamente facilitarían un enlace con un receptor u otra entidad sobre la superficie oral. En algunas realizaciones, R proporciona un beneficio anti-adhesión de bio-película oral al interactuar con una superficie oral para formar una capa protectora, tal que las bacterias y los componentes de bio-película no se puedan adherir a la superficie oral o dental, con los que se previene que se forme una capa inicial de anclaje sobre la superficie oral. En algunas realizaciones, R podría cubrir sustancialmente una superficie oral, y prevenir la adhesión de las bacterias y otros componentes de la matriz de la bio-película.

En algunas realizaciones, R proporciona al menos un beneficio anti-oxidante, como se discutió anteriormente, y se podría seleccionar independientemente de:



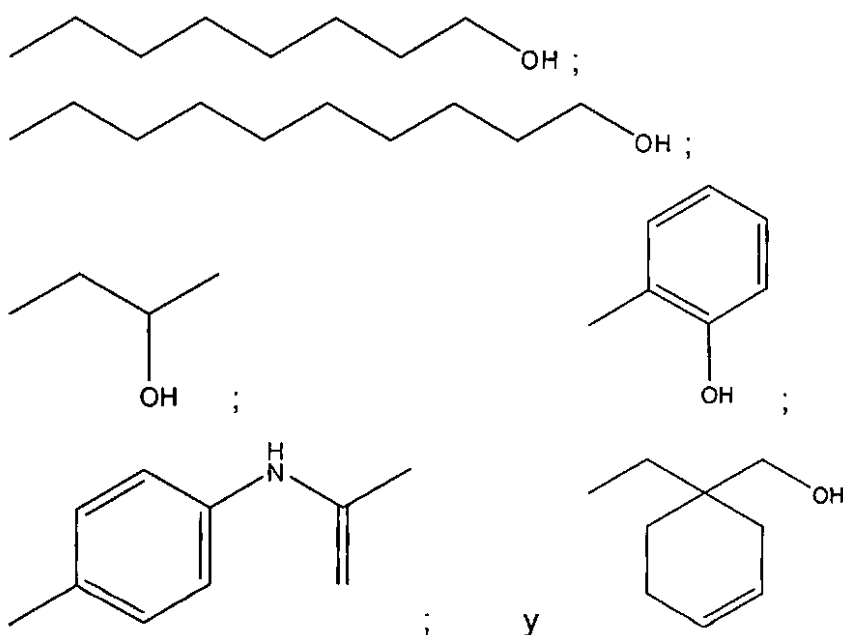
En algunas realizaciones, R proporciona un beneficio anti-oxidante al terminar una reacción en cadena de radicales libres. En algunas realizaciones, R remueve intermediarios de radicales libres. En algunas realizaciones, R inhibe otras reacciones de oxidación al oxidarse a sí mismo sin generar un radical libre. En algunas realizaciones, R proporciona una eficacia de beneficio anti-oxidante comparable a anti-oxidantes existentes. En algunas realizaciones, R proporciona una eficacia de beneficio anti-oxidante comparable al de la Vitamina E.

En algunas realizaciones, R proporciona al menos un beneficio anti-inflamatorio y se podría seleccionar independientemente de:



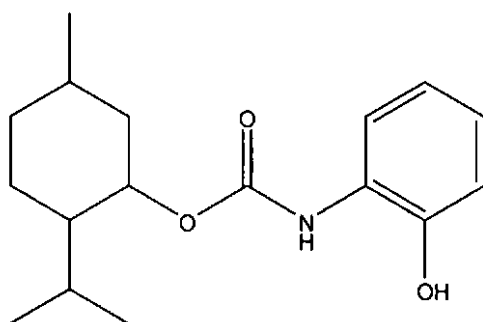
En algunas realizaciones, R proporciona un beneficio anti-inflamatorio al inhibir la producción y/o liberación de al menos un agente químico involucrado en inflamación. En algunas realizaciones, R inhibe la producción y/o liberación de GM-CSF. En algunas realizaciones, R inhibe la producción y/o liberación de IL-1b. En algunas realizaciones, R inhibe la producción y/o liberación de IL-6. En algunas realizaciones, R inhibe la producción y/o liberación de IL-8. En algunas realizaciones, R inhibe la producción y/o liberación de TNF- α . En algunas realizaciones, R proporciona una eficacia de beneficio anti-oxidante comparable a la de agentes anti-inflamatorios. En algunas realizaciones, R proporciona una eficacia de beneficio anti-oxidante comparable al del triclosán.

En algunas realizaciones, R proporciona al menos un beneficio anti-microbiano y se podría seleccionar independientemente de:



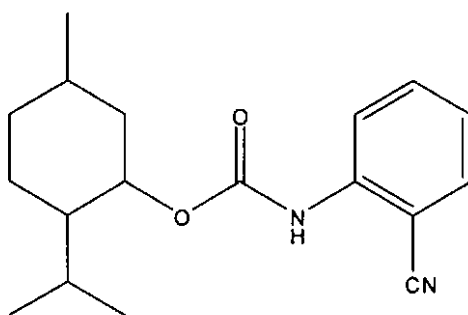
En algunas realizaciones, R proporciona un beneficio anti-microbiano al perturbar la fracción lípida de la membrana de plasma de micro-organismos. En algunas realizaciones, R altera la permeabilidad de la membrana microbiana, lo que resulta en el escape de materiales intra-celulares y muerte celular. En algunas realizaciones, R cruza membranas de células microbianas, que penetran al interior de la célula e interactúan con sitios intra-celulares críticos para la actividad antimicrobiana.

En algunas realizaciones, una composición de cuidado oral de acuerdo con la presente invención incluye al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, donde al menos un compuesto es:



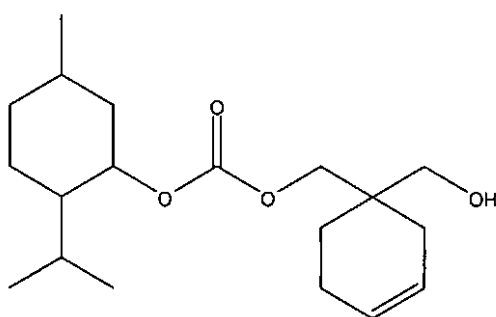
2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato

En algunas realizaciones, una composición de cuidado oral de acuerdo con la presente invención incluye al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, donde al menos un compuesto es:



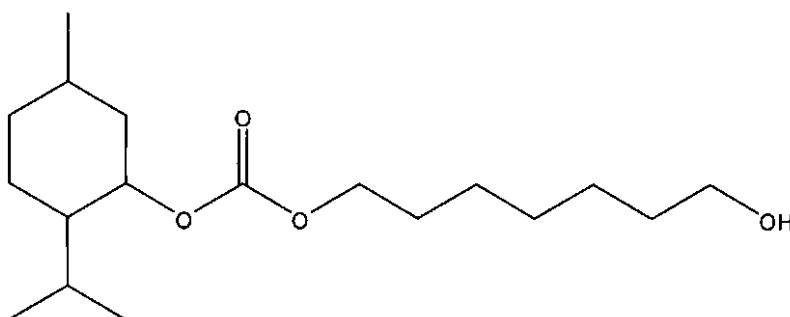
2-isopropil-5-metilciclohexil 2-cianofenil carbamato

En algunas realizaciones, una composición de cuidado oral de acuerdo con la presente invención incluye al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, donde al menos un compuesto es:



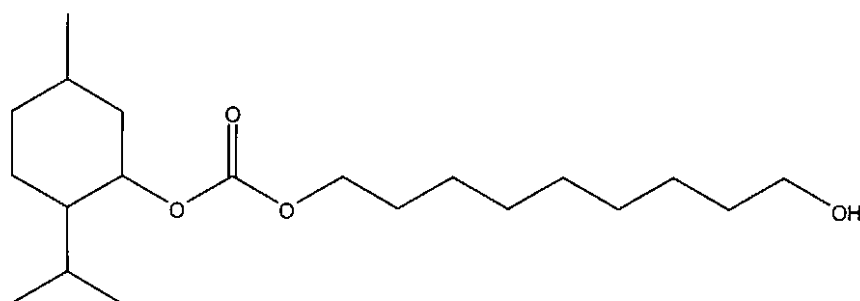
(1-(hidroximetil)ciclohex-3-enil)metil 2-isopropil-5-metilciclohexil carbonato

En algunas realizaciones, una composición de cuidado oral de acuerdo con la presente invención incluye al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, donde al menos un compuesto es:



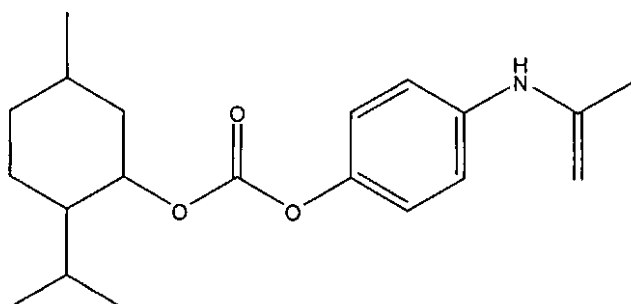
7-hidroxiheptil 2-isopropil-5-metilciclohexil carbonato

En algunas realizaciones, una composición de cuidado oral de acuerdo con la presente invención incluye al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, donde al menos un compuesto es:



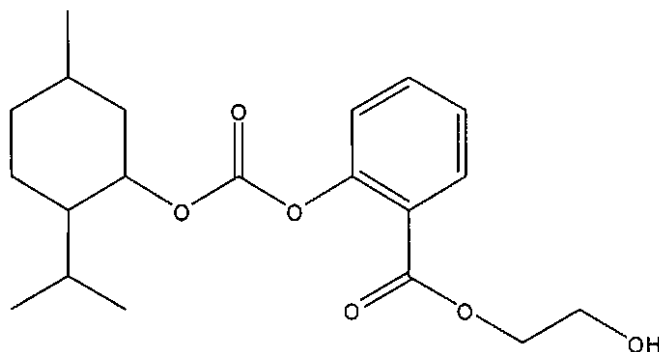
9-hidroxinonil 2-isopropil-5-metilciclohexil carbonato

En algunas realizaciones, una composición de cuidado oral de acuerdo con la presente invención incluye al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, donde al menos un compuesto es:



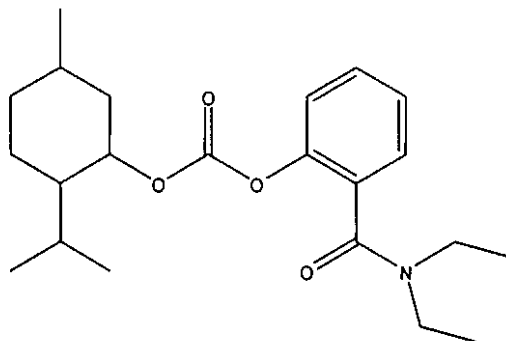
2-isopropil-5-metilciclohexil 4-(prop-1-en-2-ilamino)fenil carbonato

En algunas realizaciones, una composición de cuidado oral de acuerdo con la presente invención incluye al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, donde al menos un compuesto es:



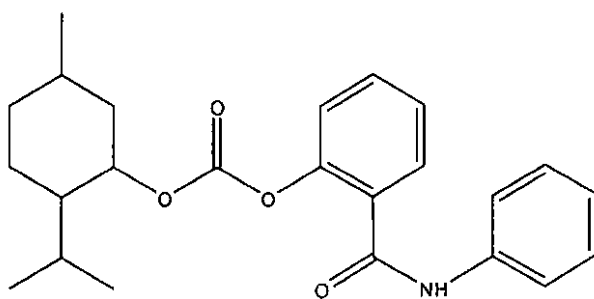
2-hidroxietil 2-((2-isopropil-5-metilciclohexiloxi)carboniloxi benzoato

En algunas realizaciones, una composición de cuidado oral de acuerdo con la presente invención incluye al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, donde al menos un compuesto es:



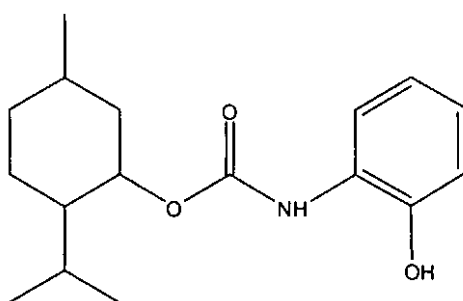
2-(dietilcarbamoil)fenil 2-isopropil-5-metilciclohexil carbonato

En algunas realizaciones, una composición de cuidado oral de acuerdo con la presente invención incluye al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, donde al menos un compuesto es:



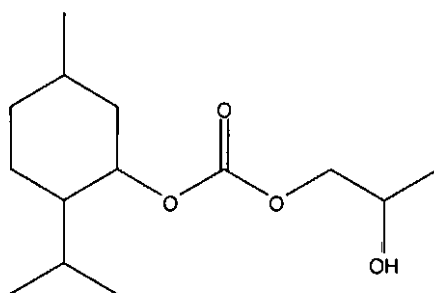
2-isopropil-5-metilciclohexil 2-(fenilcarbamoil)fenil carbonato

En algunas realizaciones, una composición de cuidado oral de acuerdo con la presente invención incluye al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, donde al menos un compuesto es:



2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato

En algunas realizaciones, una composición de cuidado oral de acuerdo con la presente invención incluye al menos un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**, donde al menos un compuesto es:



2-hidroxipropil 2-isopropil-5-metilciclohexil carbonato

B. Excipientes

En algunas realizaciones, una composición de acuerdo con la presente invención incluye al menos un excipiente. Los excipientes adecuados para su uso en la presente invención incluyen cualquier compuesto que se use convencionalmente en composiciones orales y/o tópicas y que no altere la eficacia de un compuesto derivado de mentol de la **Fórmula 1**.

1. Composiciones orales

Los excipientes adecuados para una composición oral de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque no están limitados a: preservativos, abrasivos (agentes suavizantes), más agentes anti-bacterianos, agentes inhibidores de inflamación, agentes preventores de irritación, agentes inhibidores de irritación, más agentes anti-microbianos, anti-oxidantes, enlazantes, rellenos (minerales), amortiguadores, materiales portadores, agentes quelantes (formadores de quelatos), agentes limpiadores, agentes de cuidado, sustancias activas en superficie, emulsificantes, enzimas, agentes formadores de espuma, estabilizadores de espuma, reforzadores de estabilizadores, agentes gelantes, agentes formadores de gel, agentes blanqueadores, agentes moduladores de olor y/o sabor, agentes reductores de olor y/o sabor, agentes mejoradores de olor y/o sabor, plastificantes, agentes enfriadores de la (membrana mucosa)/piel (sustancias enfriadoras), agentes suavizadores de la (membrana mucosa)/piel,

agentes limpiadores de la (membrana mucosa)/piel, agentes de cuidado de la (membrana mucosa)/piel, agentes cuidadores de la (membrana mucosa)/piel, agentes curativos de la (membrana mucosa)/piel, agentes protectores de la membrana mucosa, estabilizadores, agentes suspensores, vitaminas, colorantes, agentes protectores de color, pigmentos, surfactantes, electrolitos, derivados de silicona, polioles, carbonato de calcio, fosfato hidrogenado de calcio, óxido de aluminio, fluoruros, zinc, estaño, potasio, sales de sodio y estroncio, pirofosfatos, hidroxiapatitas.

a. Agentes saborizantes

En algunas realizaciones, una composición oral de acuerdo con la presente invención incluye al menos un agente saborizante. En algunas realizaciones, el agente saborizante es un miembro que se escoge de: agentes enfriadores de membrana mucosa, agentes calentadores de membrana mucosa, sustancias de sabor fuerte, endulzantes, sustitutos de azúcar, acidificantes orgánicos o inorgánicos (ésto es, ácido málico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico), principios amargos (ésto es, quinina, cafeína, limonina, amarogentina, humolones, lupolones, catecoles, taninos), sales minerales comestibles (ésto es, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio y fosfatos de sodio), aceites esenciales (ésto es, aceites de yerbabuena, menta, gualteria, azafrán, clavo, salvia, eucalipto, mejorana, canela, limón, lima, toronja, y naranja), mentol, carvona, anetol, y combinaciones de los mismos.

b. Abrasivos

Los abrasivos adecuados para su uso en la presente invención incluyen materiales de sílice y particularmente geles de sílice y sílice amorfa precipitada que tengan valores de absorción de aceite menores que $100 \text{ cm}^3/100 \text{ g}$ de sílice y preferiblemente en el rango de $45 \text{ cm}^3/100 \text{ g}$ a menos de $70 \text{ cm}^3/100 \text{ g}$. Los valores de absorción de aceite se miden utilizando el Método de Frotamiento D-281 de la ASTM (siglas en inglés de la Asociación Americana de Pruebas y Materiales). Los abrasivos de sílice con baja absorción de aceite particularmente útiles en la práctica de la presente invención se comercializan bajo la designación comercial Syldent® XWA (División Química Davison de W. R. Grace & Co., Baltimore, Maryland 21203, EE.UU.). El Syldent® 650 XWA, un hidrogel de sílice de partículas de sílice coloidal que tiene un contenido de agua de 29% en peso que tiene un promedio de 7 a 10 micrones de diámetro, y una absorción de aceite menor que $70 \text{ cm}^3/100 \text{ g}$ de sílice, es un ejemplo preferido de un abrasivo de sílice con baja absorción de aceite particularmente útil en la práctica de la presente

invención. Otro abrasivo de sílice con baja absorción de aceite particularmente útil en la práctica de la presente invención se comercializa bajo la designación comercial DP-105TM (División Química de J. M. Huber, Havre de Grace, Maryland 21078, EE.UU) es una sílice amorfa precipitada que tiene un promedio de 5 a 12 micrones de diámetro, y una absorción de aceite en el rango de 50 a 70 cm³/100 g de sílice. Otros abrasivos que se podrían utilizar en la práctica de la presente invención incluyen sílices precipitadas que tienen un tamaño promedio de partículas de hasta 20 micrones, tales como Zeodent® 115 (División Química de J. M. Huber, Havre de Grace, Maryland 21078, EE.UU.), o Sylodent® 783 (División Química Davison de W. R. Grace & Co.), metafosfato de sodio, metafosfato de potasio, fosfato tricálcico, fosfato dicálcico dihidratado, silicato de aluminio, alúmina calcinada, bentonita u otros materiales silíceos, o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, una composición de acuerdo con la presente invención incluye al menos un excipiente abrasivo. En algunas realizaciones, el excipiente abrasivo es un material de sílice. En algunas realizaciones, el material de sílice es de partículas coloidales que tienen un tamaño promedio de partícula en el rango de 3 micrones a 12 micrones. En algunas realizaciones, las partículas coloidales tienen un tamaño promedio de partícula en el rango de 5 micrones a 10 micrones y un pH en el rango de 4 a 10, preferiblemente 6 a 9, cuando se mide como una lechada de 5% en peso. En algunas realizaciones, el material de sílice es un abrasivo de sílice de baja absorción de aceite. En algunas realizaciones, el abrasivo de sílice de baja absorción de aceite está presente en las composiciones de cuidado oral de la presente invención en una concentración de 5% en peso a 40% en peso. En algunas realizaciones, el abrasivo de sílice de baja absorción de aceite está presente en una concentración de 10% en peso a 30% en peso.

En algunas realizaciones, el excipiente abrasivo es un miembro que se escoge de: ácidos silícicos, carbonatos de calcio, fosfatos de calcio, óxidos de aluminio y/o hidroxiapatitas, metafosfato de sodio, metafosfato de potasio, fosfato tricálcico, fosfato dicálcico dihidratado, silicato de aluminio, alúmina calcinada, bentonita, sustancias activas en superficie (ésto es, lauril-sulfato de sodio, lauril-sarcosinato de sodio, y cocamidopropilbetaína), y otros materiales silíceos, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el excipiente abrasivo se podría usar individualmente como el único abrasivo para la preparación de una composición oral de la presente invención o en combinación con otros abrasivos de dentífrico.

En algunas realizaciones, la cantidad total de excipiente abrasivo presente en las composiciones dentífricas de la presente invención está entre 5% en peso hasta 60% en peso. En algunas realizaciones, el excipiente abrasivo está presente en una cantidad de 10% en peso hasta 55% en peso cuando la composición dentífrica es una pasta dental.

c. Agentes anti-microbianos

Los agentes anti-microbianos adecuados para su uso en la presente invención incluyen a agentes anti-bacterianos noniónicos, que incluyen a compuestos halogenados de difenil-éter, tales como 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil-éter (Triclosán) y 2,2'-dihidroxi-5,5'-dibromodifenil-éter. Otros agentes anti-bacterianos noniónicos útiles incluyen compuestos fenólicos que incluyen fenol y sus homólogos, mono- y poli-alquilos y halofenoles aromáticos, resorcinol y sus derivados y compuestos bisfenólicos; tales compuestos fenólicos se revelan con más detalles en la Patente de los EE.UU. N° 5.368.844, cuya revelación se incorpora a este documento como referencia.

En algunas realizaciones, una composición de acuerdo con la presente invención incluye un agente anti-microbiano. En algunas realizaciones, el agente anti-microbiano es un miembro que se escoge de: triclosán, clorhexidina y sus sales (por ejemplo, su acetato, gluconato o hidrocloreuro), peróxidos, fenoles y sus sales, bromuro de domifeno (bromuro de fenododecinio), bromoclorofeno, sales de Zn, clorofilas, sales de Cu, gluconato de Cu, clorofila de Cu, lauril-sulfato de sodio, sales cuaternarias mono-amónicas tales como cloruro de cocoalifaticobenzildimetilamonio o también sales de piridinio tales como cetil-piridinio, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el agente anti-microbiano es un agente anti-bacteriano noniónico. En algunas realizaciones, el agente anti-bacteriano noniónico se incluye en una composición dentífrica en una concentración de 0,10% en peso a 5% en peso. En otra realización, el agente anti-bacteriano noniónico está presente en una cantidad de 0,3% en peso a alrededor de 1,2% en peso.

d. Agentes anti-caries

En algunas realizaciones, una composición oral de acuerdo con la presente invención incluye un agente anti-caries. En algunas realizaciones, el agente anti-caries es una fuente de iones de flúor que se escoge de: sales inorgánicas de flúor, tales como las de metal alcalino soluble, sales de metales alcalino-térreos (por ejemplo, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de amonio, fluoruro de

calcio), un fluoruro de cobre tal como fluoruro cuproso, fluoruro de zinc, fluoruro de bario, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluorozirconato de sodio, fluorozirconato de amonio, monofluorofosfato de sodio, mono- y di-fluorofosfato de aluminio, pirofosfato de sodio-calcio fluorizado, y combinaciones de los mismos.

e. Vehículos dentífricos

En algunas realizaciones, una composición oral de acuerdo con la presente invención incluye un vehículo dentífrico oralmente aceptable. En algunas realizaciones, incluye el vehículo dentífrico incluye en el mismo un humectante. Los humectantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen glicerina, sorbitol, xilitol, y/o propilén-glicol con un peso molecular en el rango de 200 a 1.000. Como se usa en este documento, "sorbitol" se refiere al material típicamente disponible en forma comercial como una solución acuosa al 70%. En algunas realizaciones, la concentración de humectante está entre 5% en peso a 70% en peso de la composición oral.

En algunas realizaciones, una composición oral de acuerdo con la presente invención incluye agua. Preferiblemente, el agua utilizada en la preparación de pastas de diente adecuadas comercialmente debería ser desionizada y libre de impurezas orgánicas. En algunas realizaciones, el agua está presente en una cantidad entre 15% en peso a 30% en peso de la composición oral. En algunas realizaciones, el agua está presente en una cantidad de 10% en peso. En algunas realizaciones, estas cantidades de agua incluyen el agua libre que se agrega además a aquel que se introduce con otros materiales tales como con sorbitol.

f. Surfactantes

Los surfactantes adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención incluyen cualquier material capaz de lograr un incremento de la acción profiláctica y hacer que las composiciones sean más aceptables comercialmente. Preferiblemente, el surfactante es un material detergente que le imparte a la composición propiedades detergentes y espumantes.

En algunas realizaciones, una composición oral de acuerdo con la presente invención incluye un surfactante. En algunas realizaciones, una composición oral de acuerdo con la presente invención incluye una combinación de surfactantes. En algunas realizaciones, el surfactante es un surfactante aniónico que incluye alquil-sulfatos más pesados como lauril-sulfato de sodio. En algunas realizaciones, el surfactante es un surfactante compatible con enzimas escogido de: surfactantes nonaniónicos de polioxietileno tales como Pluronic® F127, Polyoxamer 407, Steareth 30, Polisorbato 20; y surfactantes anfotéricos tales

como cocamidopropil-betaina y lauril-glucósido de cocamidopropil-betaina. En algunas realizaciones, una composición oral de acuerdo con la presente invención incluye un surfactante o una combinación de surfactantes en una concentración total de surfactantes en la composición dentífrica de 2% en peso a 10% en peso. En algunas realizaciones, el surfactante o combinación de surfactantes está presente en una cantidad de 3,5% en peso a 6,5% en peso.

g. Agentes anti-sarro

En algunas realizaciones, una composición oral de acuerdo con la presente invención incluye un agente anti-sarro. En algunas realizaciones, el agente anti-sarro se escoge de: sales de pirofosfato que incluyen sales de pirofosfato di-alcalinas o tetra-alcalinas tales como $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{K}_2\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ and $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$; tripolifosfato de sodio; polifosfatos de cadena larga tales como hexametafosfato de sodio; y fosfatos cíclicos tales como trimetafosfato de sodio. En algunas realizaciones, un agente anti-sarro está presente en una composición dentífrica de la presente invención en una concentración de 1% en peso a 5% en peso.

h. Agentes Espesantes

En algunas realizaciones, una composición oral de acuerdo con la presente invención incluye al menos un agente espesante. En algunas realizaciones, el agente espesante es un espesante orgánico que se escoge de: gomas naturales y sintéticas y coloides que incluyen espesantes de celulosa tal como carboximetil-celulosa; hidroxialquil-celulosas tales como hidroxipropil-celulosa hidroxietil-celulosa; gomas tales como goma de xantano; poliglicoles de peso molecular variado que se venden bajo el nombre comercial PolyoxTM; y polietilén-glicol. En algunas realizaciones, el agente espesante es un espesante inorgánico que se escoge de: compuestos amorfos de sílice tales como compuestos de sílices coloidales disponibles bajo la designación Cab-o-Sil® (manufacturada por Cabot Corporation y distribuida por Lenape Chemical, Bound Brook, Nueva Jersey, EE.UU.); Zeodent® 165 (División Química de J.M. Huber, Havre de Grace, Maryland 21078, EE.UU.); Sylodent® 15 (División Química Davison de W.R. Grace Corporation, Baltimore, Maryland 21203, EE.UU.); arcillas naturales y sintéticas; silicato de litio-magnesio (Laponita); y silicato de aluminio-magnesio (Veegum). En algunas realizaciones, el agente espesante está presente en una composición dentífrica de la presente invención en una concentración de 0,1% en peso a 10% en peso. En algunas realizaciones, el agente espesante está presente en una cantidad de 0,5% en peso a 4,0% en peso.

i. Anti-oxidantes

En algunas realizaciones, una composición de acuerdo con la presente invención incluye al menos un anti-oxidante. En algunas realizaciones, el anti-oxidante se escoge de: tocoferoles de ocurrencia natural y sus derivados (por ejemplo, acetato de Vitamina E), Vitamina C y sus sales y derivados (por ejemplo, palmitato de ascorbilo, ascorbil-fosfato de Mg, acetato de ascorbilo), Vitamina A y sus derivados (palmitato de Vitamina A), tocotrienoles, flavonoides, ácidos alfa-hidroxi (por ejemplo, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico) y sus sales de Na, K y Ca, flavonoides, quercetina, benzil-aminas fenólicas, propil-galato, octil-galato, dodecil-galato, butilhidroxianisol (BHA, E320), butilhidroxitolueno (BHT, 2,6-di-ter-butil-4-metilfenol, E321), lecitinas, mono- y diglicéridos de ácidos grasos comestibles esterificados con ácido cítrico, carotenoides, carotenos (por ejemplo, α -caroteno, β -caroteno, licopeno) y sus derivados, ácido fitico, lactoferrina, ácido etilén-diamino-tetraacético - EDTA -, ácido etilénglicol-tetraacético - EGTA -), ácido fólico y sus derivados, ubiquinona y ubiquinol y sus derivados, ácido ferúlico y sus derivados, zinc y sus derivados (por ejemplo, ZnO, ZnSO₄), selenio y sus derivados (por ejemplo, metionina de selenio), ortofosfatos y sales de Na, K y Ca de ácidos mono-fosfóricos, y constituyentes, extractos y fracciones de los mismos aislados de plantas, (por ejemplo, té, té verde, algas, semillas de uva, germen de trigo, camomila, romero, orégano), y combinaciones de los mismos.

2. Composiciones tópicas

Los excipientes adecuados para una composición tópica de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque no están limitados a: solventes, preservativos, abrasivos (agentes suavizantes), más agentes anti-bacterianos, agentes inhibidores de inflamación, agentes preventores de irritación, agentes inhibidores de irritación, más agentes anti-microbianos, anti-oxidantes, astringentes, anti-estáticos, enlazantes, rellenos (minerales), amortiguadores, materiales portadores, agentes quelantes (formadores de quelatos), agentes limpiadores, agentes de cuidado, sustancias activas en superficie, agentes desodorizantes, emulsificantes, enzimas, fibras, agentes formadores de película (sustancias formadoras de película), fijadores, agentes formadores de espuma, sustancias para prevenir la espuma, estabilizadores de espuma, reforzadores de espuma, agentes gelantes, agentes formadores de gel, agentes preservativos de la humedad (humidificadores), humectantes, sustancias retentivas de humedad, agentes blanqueadores, iluminantes (por ejemplo, peróxido de hidrógeno),

agentes impregnantes, agentes reductores de fricción, lubricantes, agentes moduladores de olor y/o sabor, agentes reductores de olor y/o sabor, agentes mejoradores de olor y/o sabor, opacificantes, plastificantes, agentes cobertores, agentes iluminantes, siliconas, agentes enfriadores de la (membrana mucosa)/piel (sustancias enfriadoras), agentes suavizadores de la (membrana mucosa)/piel, agentes limpiadores de la (membrana mucosa)/piel, agentes de cuidado de la (membrana mucosa)/piel, agentes curativos de la (membrana mucosa)/piel, agentes protectores de la membrana mucosa, filtros ultravioleta, estabilizadores, agentes suspensores, vitaminas, ácidos grasos, ceras, grasas, fosfolípidos, ácidos grasos saturados, ácidos grasos mono- o poli-insaturados, ácidos alfa-hidroxi, ácidos poli-hidroxi, licuadores, colorantes, agentes protectores de color, pigmentos, surfactantes, electrolitos, derivados de silicona, polioles, solventes orgánicos, ácidos silícicos, carbonato de calcio, fosfato hidrogenado de calcio, óxido de aluminio, fluoruros, zinc, estaño, potasio, sales de sodio y estroncio, pirofosfatos, hidroxiapatitas.

a. Solventes

En algunas realizaciones, una composición tópica de acuerdo con la presente invención incluye un solvente. En algunas realizaciones, se selecciona el solvente del radical que consiste de, aunque no está limitado a: agua o soluciones acuosas; aceites tales como triglicéridos de ácido cáprico o caprílico; y alcoholes, dioles o polioles y sus éteres, preferiblemente etanol, isopropanol, propilén-glicol, glicerol, etilén-glicol, y combinaciones de los mismos.

b. Espesantes

En algunas realizaciones, una composición de acuerdo con la presente invención incluye un espesante. En algunas realizaciones, el espesante se escoge de: carbonato de calcio, dióxido de titanio, dióxido de silicio, talco, óxido de aluminio, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, hidróxido de magnesio, espesantes de celulosa tales como carboximetil-celulosa, celulosas hidroxialifáticas tales como hidroxipropil-celulosa hidroxietil-celulosa, gomas tales como goma de xantano, poliglicoles y polietilén-glicol, espesantes inorgánicos (por ejemplo, compuestos de sílice amorfa, arcillas naturales y sintéticas, silicato de litio-magnesio y silicato de aluminio-magnesio), y combinaciones de los mismos.

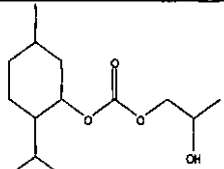
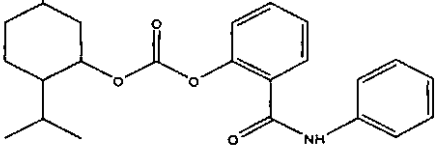
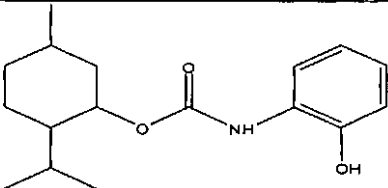
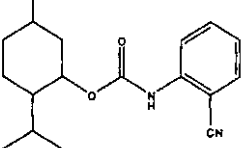
EJEMPLOS

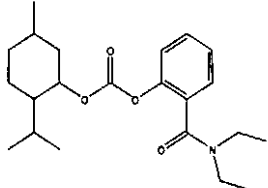
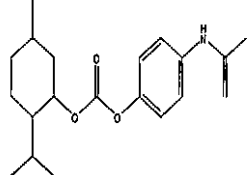
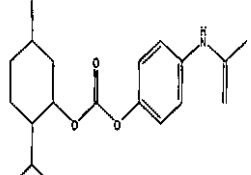
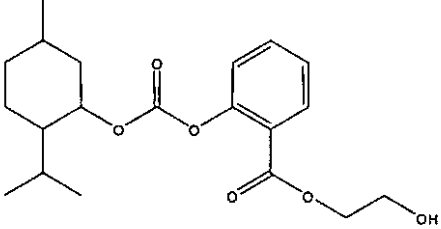
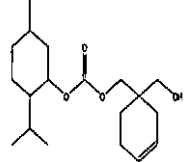
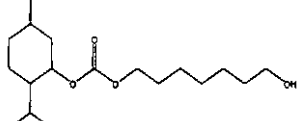
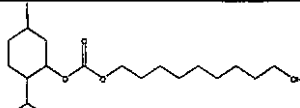
Ejemplo 1

La actividad de anti-adhesión de un radical seleccionado de derivados de carbonato/carbamato de mentol de la presente invención se investigó mediante

el uso del ensayo de violeta de cristal (SOP N° ATO-5345-00) en una placa de 384 platillos en un rango de concentraciones de 0,0004 - 2500 ppm. La actividad anti-oxidante de los derivados de carbonato/carbamato de mentol de la presente invención se determinó con el uso del ensayo de peroxidasas lípidas (Kamiaya Biomedical Co., Seattle, Washington, EE.UU.) que es un método colorimétrico que mide la reducción de radicales de hidroperóxido de cumeno. La prueba anti-microbiana se ejecutó de acuerdo con SOP N° ATO-5308-00 para la determinación de la Concentración Inhibitoria Mínima (MIC, por sus siglas en inglés). La prueba anti-inflamatoria se llevó a cabo de acuerdo con SOP N° ATO-5307-00 que mide el porcentaje de inhibición de PGE₂ (Prostaglandina E2). Un resumen de los resultados de estas pruebas se muestra en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Comunalidad en actividad anti-adhesión, anti-oxidante, anti-inflamatoria, y anti-microbiana de los compuestos especificados derivados de mentol.

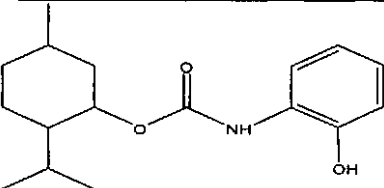
Anti-adhesión	Anti-oxidante	Anti-inflamatoria	Anti-microbiana
			 2 hidroxi-propil 2-isopropil-5-metilciclohexil carbonato
	 2-isopropil-5-metilciclohexil 2-(benzilcarbamoil) fenil carbonato		
		 2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxi-fenil carbamato	
	 2-isopropil-5-metilciclohexil 2-clenofenil carbamato		

		 2-(dielicarbamoll)fenil 2-isopropil-5-metilciclohexil carbonato	
	 2-isopropil-5-metilciclohexil 4-(prop-1-en-2-ilamino)fenil carbonato		 2-isopropil-5-metilciclohexil 4-(prop-1-en-2-ilamino)fenil carbonato
 2-hidroxielil 2-((2-isopropil-5-metilciclohexiloxi)carboniloxi benzoato			
			 (1-(hidroximetilciclohex-3-enil)metil 2-isopropil-5-metilciclohexil carbonato
			 7-hidroxiheptil 2-isopropil-5-metilciclohexil carbonato
			 8-hidroxi nonil 2-isopropil-5-metilciclohexil carbonato

Ejemplo 2

Se formularon 5000 ppm de 2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato en una pasta de dientes. Se utilizó uno por ciento de sabor de menta extra-fresca para disolver el compuesto derivado de mentol. Se formuló un placebo sin el compuesto derivado de mentol. Se da a continuación un resumen de la composición dentífrica en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Composición dentífrica que incluye 2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato.

Paso	M/X #	Ingredientes	% en peso	Peso teórico
1	660804	Agua purificada CP	22,000	110,0000
	06076	Sacarina de sodio USP ¹	0,3000	1,5000
	06448	Fluoruro de sodio USP	0,2430	1,2150
2	06419	Glicerina sintética 99,0% - 101,0%	20,000	100,0000
	06198	Dióxido de titanio USP; FCC ²	0,5000	2,5000
	12091	Sorbitol – no oxidante, no cristalizante	20,8500	104,2500
3	06208	Propilén-glicol USP	0,5000	2,5000
	12212	Sodio CMC 2000S-12 USP	1,100	5,5000
	00527	Carragenano IOTA (LB9505)	0,4000	2,000
4	06993	Abrasivo de sílice dental (Zeodent® 115)	20,0000	100,0000
	01885	Espesante de sílice dental (Zeodent® 165)	1,5000	7,5000
5	890259	Sabor de menta extra-fresca (K91-4448)	1,0000	5,0000
		 2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato	0,5000	2,5000
	06286	Polvo NF de lauril-sulfato de sodio	1,5000	7,5000
TOTAL % en Peso/tamaño del lote			100,0000	500,0000

A. Absorción y envejecimiento

Se evaluó la absorción de la composición dentífrica del Ejemplo 2 sobre un disco HAP. Los resultados que se muestran a continuación en la **Tabla 3** indican que la absorción del compuesto derivado de mentol, 2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato (0,5% en la fórmula), es mucho más bajo que el del triclosán (0,3% en *Colgate Total®*). Sin embargo, una lechada, mezcla del Ejemplo 2 y *Total®*, tuvo como resultado un aumento en la absorción del

¹ USP: *United States Pharmacopeia* (Farmacopea de los Estados Unidos)
² FCC: *Food Chemical Codex* (Código Químico de Alimentos)

compuesto derivado de mentol. Esta observación sugiere que el polímero Gantrez® que faltaba en el Ejemplo 2 aunque no en el Total® podría mejorar la absorción de 2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato. El Gantrez® es un policarboxilato copolimérico sintético, aniónico, lineal, hinchable por agua usado para optimizar la efectividad anti-cálculo de compuestos lineales en composiciones dentífricas. La recuperación a temperatura ambiente del compuesto derivado de mentol de una composición fabricada hace 3 meses, detectada con cromatografía líquida de alta pureza (siglas en inglés: HPLC) es del 100%.

Tabla 3: Absorción de 2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato.

Muestra	ppm
2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato al 0,5%	15
2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato al 0,25% + Polímero Gantrez® al 0,25%	17

B. Anti-inflamación

Se comprobó la actividad anti-inflamatoria del 2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato con el ensayo de PGE_2 y se comparó al del Triclosán. En base a este ensayo, la actividad anti-inflamatoria del compuesto derivado de mentol de la presente invención es comparable a la del Triclosán (Tabla 4).

Tabla 4: Eficacia de compuestos puros en el ensayo de PGE_2 .

Compuesto puro	IC_{50}^3
2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato	0,38 μM
Triclosán	0,48 μM

Se continuó la evaluación del compuesto derivado de mentol de la presente invención con el ensayo 5-plex y el uso de Luminex. Los resultados que se muestran en la **Tabla 5** demuestran que el 2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato inhibe significativamente la producción de IL-6 y $\text{TNF-}\alpha$.

³ IC_{50} = Concentración inhibitoria del 50% del máximo

Tabla 5: Eficacia de compuestos puros en el ensayo 5-plex con uso Luminex (reducción de control no tratado).

Compuesto puro	GM-CSF	IL-1b	IL-6	TNF- α
2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato	6%	13%	33%	81%
Triclosán	4%	13%	37%	58%

Se comprobó la actividad anti-inflamatoria del 2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato con el ensayo de PGE₂ y se comparó con el placebo correspondiente y el de Colgate Total®. La función anti-inflamatoria del dentífrico que incluye 2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato es comparable al de Total® y mejor que el placebo correspondiente en base a este ensayo (véase la FIG. 1). La composición dentífrica que incluye 2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato también demostró su eficacia sobre otras citoquinas (Tabla 6).

Tabla 6: Eficacia de la composición dentífrica que incluye 2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato en el ensayo 5-plex con uso de Luminex (reducción de control no tratado).

Compuesto puro	GM-CSF	IL-1b	IL-6	IL-8	TNF- α
Composición dentífrica que incluye: 2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato	76%	6%	97%	21%	99%
Placebo	46%	0%	67%	0%	91%
Colgate Total®	37%	37%	93%	--	96%
CDC	12%	9%	83%	--	83%

C. Anti-oxidante

El compuesto derivado de mentol 2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato mostró una eficacia anti-oxidante comparable con la de la Vitamina E en solución simple (véase la FIG. 2). Una composición dentífrica que incluye 2-

isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato mostró una eficacia comparable a la de un placebo correspondiente (véase la **FIG. 3**).

D. Anti-pérdida ósea

El compuesto derivado de mentol 2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato suprimió significativamente el ARNm de MMP-13 estimulado por la hormona paratiroidea (PTH, por sus siglas en inglés) durante 4 horas (véase la **FIG. 4**). Ésto sugiere que el 2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato podría proporcionar potencialmente un beneficio de anti-pérdida ósea.

E. Anti-microbiano

El compuesto derivado de mentol 2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato mostró una buena eficacia anti-microbiana al usar la prueba de mínima concentración de inhibición (MIC, por sus siglas en inglés) (**Tabla 7**).

Tabla 7: Eficacia anti-microbiana *in vitro*.

Compuesto	MIC (contra A.v)
2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato	4,9 ppm
Triclosán	1,9 ppm

El compuesto derivado de mentol 2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato también mostró una buena eficacia anti-microbiana en un modelo bucal artificial (véase la **FIG. 5**).

F. Expresión de metabolitos

Los compuestos derivados de mentol de la presente invención formulados en una pasta dental podrían tener la capacidad de sobre-regular o bajo-regular al menos un miembro escogido de: un compuesto generado por metabolismo de aminoácidos; un compuesto generado en el ciclo de úrea; un compuesto generado en la conversión de glutatión; un compuesto generado en el metabolismo lípido; un compuesto generado en el metabolismo de carbohidratos; un compuesto generado por el metabolismo de ácidos nucleicos; vitaminas; y co-factores.

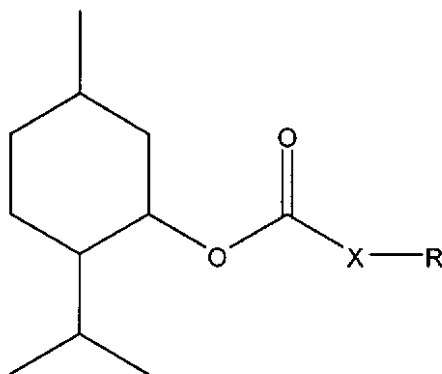
Como se discutió en la especificación y en los ejemplos anteriores, el contactar una cavidad oral con 2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato formulado en una pasta dental podría bajo-regular la producción de los siguientes bio-marcadores: GM-CSF, IL-1b, IL-6, IL-8, TNF- α , y MMP-13; en donde la bajo-regulación del bio-marcador se correlaciona con una reducción en al menos un síntoma asociado con una enfermedad periodontal.

El contactar una cavidad oral con 2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato formulado en una pasta dental podría bajo-regular la producción de uno o más de los siguientes metabolitos: inosina, hipoxantina, guanosina, guanina, leucina, isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofán, tirosina, valina, ácido fenilacético, ácido α -hidroxi-ioscaproico, ácido 5-amino-valérico, colina, glicerol-3-fosfato, y ácido N-acetilneuramínico.

El contactar una cavidad oral con 2-isopropil-5-metilciclohexil 2-hidroxifenil carbamato formulado en una pasta dental podría sobre-regular la producción de uno o más de los siguientes metabolitos: ácido úrico, glutatión reducido, glutatión oxidado, ácido ascórbico, y glutamina.

REIVINDICACIONES

1. Un método para proporcionar beneficios de cuidado de salud oral y sistémica que incluye el proporcionar al menos un compuesto derivado de mentol que se conforma a la **Fórmula 1**:



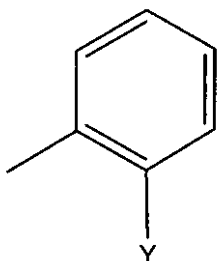
Fórmula 1

en donde,

X es un átomo de oxígeno o un radical NH; y

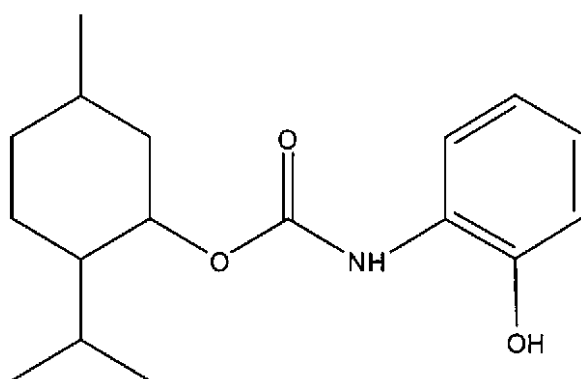
R es un radical de arilo o alifático, no sustituido o sustituido.

2. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto derivado de mentol proporciona múltiples beneficios que incluye uno o más de los siguientes: efectos de anti-adhesión de bio-películas orales, anti-inflamación, anti-oxidantes, anti-pérdida ósea, y anti-microbianos.
3. El método de la reivindicación 1, en donde X es un radical NH.
4. El método de la reivindicación 3, en donde R es un radical de arilo no sustituido.
5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R es:

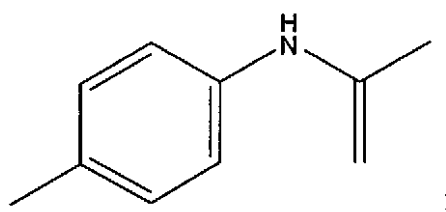
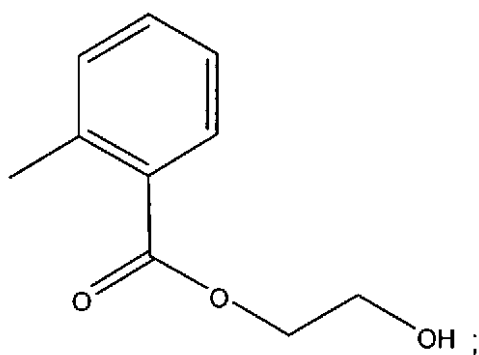
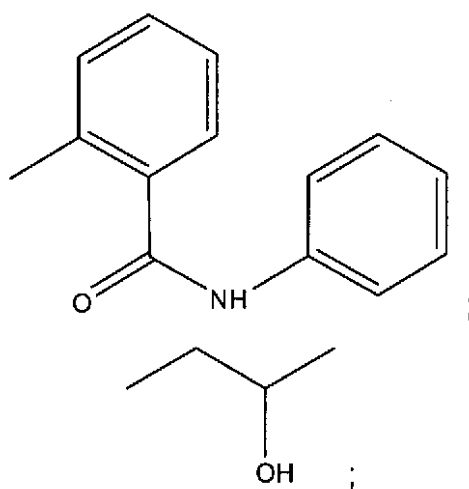


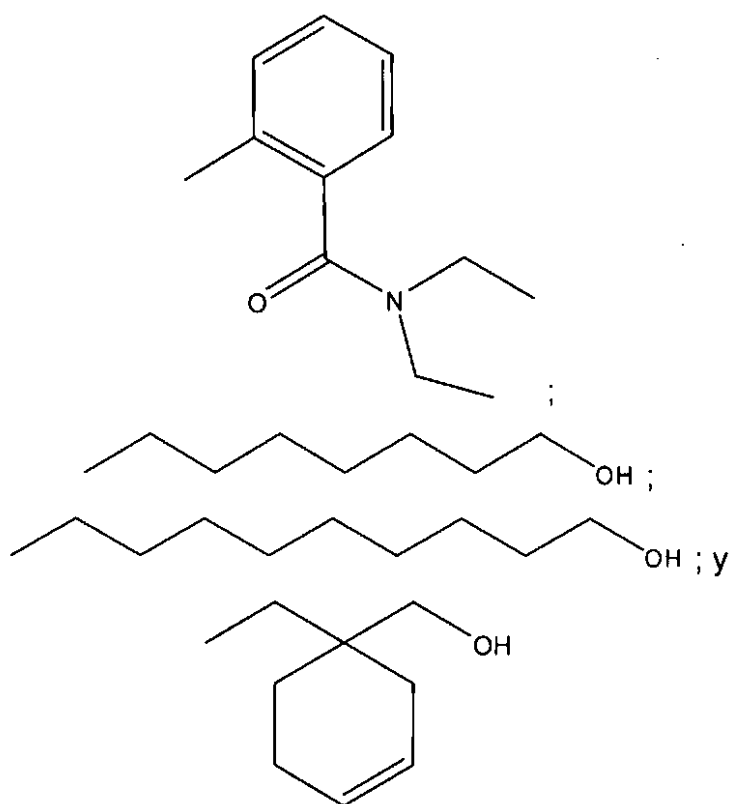
y donde Y es un radical hidroxilo o ciano.

6. El método de la reivindicación 5, en donde el compuesto es:



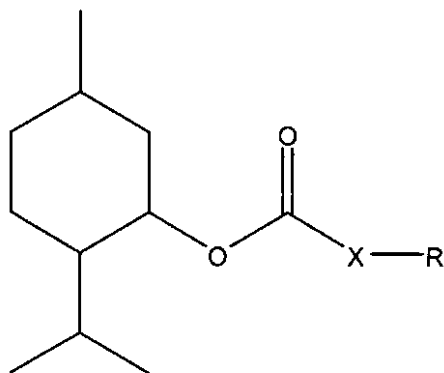
7. El método de la reivindicación 1, en donde X es un átomo de oxígeno.
8. El método de la reivindicación 7, en donde R es al menos un miembro que se escoge de:





9. Una composición para proveer proporcionar beneficios de cuidado de salud oral y sistémica que comprende:

a) al menos un compuesto derivado de mentol de acuerdo a la Fórmula 1:



Fórmula 1

en donde,

X es un átomo de oxígeno o un radical NH; y

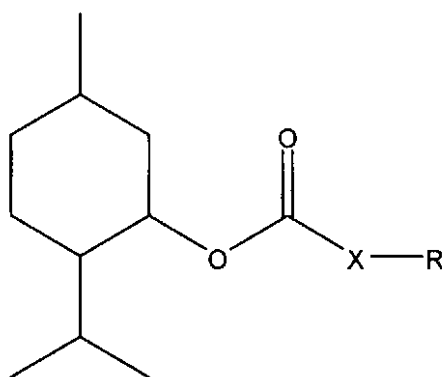
R es un radical de arilo o alifático, no sustituido o sustituido

Y;

b) al menos un excipiente;

en donde la composición provee múltiples beneficios incluyendo anti-adhesión de bio-películas orales, anti-inflamación, anti-oxidantes, anti-pérdida ósea, y anti-microbianos.

10. La composición de la reivindicación 9, en donde el excipiente se escoge del grupo conformado por: surfactantes, agentes desensibilizadores, agentes blanqueadores, agentes de control de sarro, agentes antibacterianos, abrasivos incluyendo sílice, agentes enlazantes y espesantes, detergentes, agentes adhesivos, moduladores de espuma, agentes modificadores de pH, agentes de sensación bucal, endulzantes, saborizantes, colorantes, preservativos, combinaciones de los mismos, y similares.
11. Un método para sobre-regular o bajo-regular los metabolitos de enfermedad periodontal que comprende proveer al menos un compuesto derivado de mentol de acuerdo a la Fórmula 1:



Fórmula 1

en donde,

X es un átomo de oxígeno o un radical NH; y

R es un radical de arilo o alifático, no sustituido o sustituido

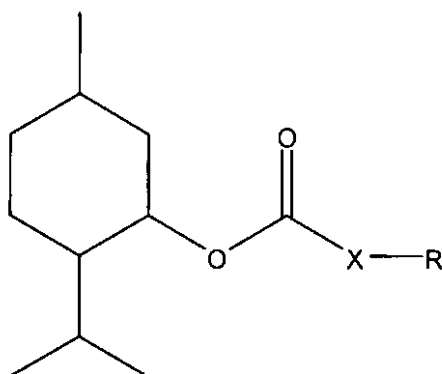
y en donde el compuesto derivado de mentol sobre-regula o bajo-regula al menos un miembro del grupo seleccionado de: un compuesto generado por metabolismo de aminoácidos; un compuesto generado en el ciclo de úrea; un compuesto generado en la conversión de glutatión; un compuesto generado en el metabolismo lípido; un compuesto generado en el metabolismo de carbohidratos; un compuesto generado por el metabolismo de ácidos nucleicos; vitaminas; y co-factores.

12. El método de la reivindicación 11 en donde el compuesto derivado de mentol sobre-regula al menos uno de los metabolitos escogidos de entre: ácido úrico, glutatión reducido, glutatión oxidado, ácido ascórbico, y glutamina.
13. El método de la reivindicación 11 en donde el compuesto derivado de mentol bajo-regula al menos uno de los metabolitos escogidos de entre: inosina, hipoxantina, guanosina, guanina, leucina, isoleucina, lisina,

metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofán, tirosina, valina, ácido fenilacético, ácido α -hidroxi-ioscaproico, ácido 5-amino-valérico, colina, glicerol-3-fosfato, y ácido N-acetilneuramínico.

14. Una composición para sobre-regular o bajo-regular los metabolitos de enfermedad periodontal que comprende:

a) al menos un compuesto derivado de mentol de acuerdo a la Fórmula 1:



Fórmula 1

en donde,

X es un átomo de oxígeno o un radical NH; y

R es un radical de arilo o alifático, no sustituido o sustituido

y;

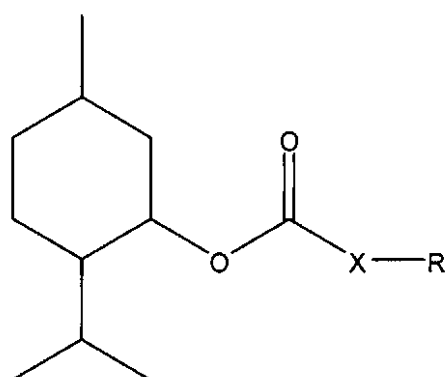
b) al menos un excipiente;

y en donde el compuesto derivado de mentol sobre-regula o bajo-regula al menos un miembro del grupo seleccionado de: un compuesto generado por metabolismo de aminoácidos; un compuesto generado en el ciclo de úrea; un compuesto generado en la conversión de glutatión; un compuesto generado en el metabolismo lípido; un compuesto generado en el metabolismo de carbohidratos; un compuesto generado por el metabolismo de ácidos nucleicos; vitaminas; y co-factores.

15. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el excipiente se escoge del grupo conformado por: surfactantes, agentes desensibilizadores, agentes blanqueadores, agentes de control de sarro, agentes antibacterianos, abrasivos incluyendo sílice, agentes enlazantes y espesantes, detergentes, agentes adhesivos, moduladores de espuma, agentes modificadores de pH, agentes de sensación bucal, endulzantes, saborizantes, colorantes, preservativos, combinaciones de los mismos, y similares.

RESUMEN

La presente invención revela un método para proporcionar beneficios de cuidado de salud oral y sistémica, que sobre-regulan y/o bajo-regulan metabolitos de enfermedades periodontales, derivados de mentol de la **Fórmula 1** y composiciones de los mismos.



Fórmula 1

en donde,

X es un átomo de oxígeno o un radical NH; y

R es un radical de arilo o alifático, no sustituido o sustituido.

En algunas realizaciones, los beneficios de cuidado de salud oral y sistémica incluyen beneficios de anti-adhesión de bio-películas, anti-inflamación, anti-oxidantes, anti-pérdida ósea, y anti-microbianos. En algunas realizaciones, los metabolitos de enfermedad periodontal corresponden al estado oral sano y/o enfermo y permiten el diagnóstico diferencial de la salud oral.

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 14TH DAY OF JULY 2011
7. BY: Andrew P Sidamon-Eristoff
State Treasurer
8. NO: A431487
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

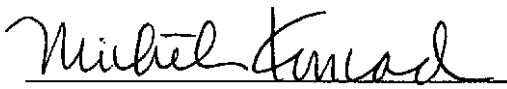


A handwritten signature in black ink, appearing to be "A. P. Sidamon-Eristoff".

Certificate Number: 121016768

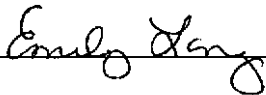
Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

I, Michele Konrad, of COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, do hereby declare that the copy attached hereto is a true photocopy of the assignment of International Patent Application PCT/US2009/039167 filed April 1, 2009.



Michele Konrad
Sr. Legal Assistant - Patent
Colgate-Palmolive Company

Subscribed and sworn to
Before me this 5th day
of July 2011

X _____

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

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, Harsh M. Trivedi, Davide Miksa, Courtney Worrell, Chanda Macias, Tao Xu, Ying Yang, Yanan Hu (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 Application Serial No. PCT/US09/39167, filed April 1, 2009, naming the ASSIGNOR(S) as inventor(s), and entitled "Menthol-Derivative Compounds and Use Thereof As Oral And Systemic Active Agents"; and

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

NOW, THEREFORE, in consideration of good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, ASSIGNOR(S), by these presents do sell, assign and transfer to ASSIGNEE, the full and exclusive right, title and interest in and to the aforesaid invention, the aforesaid Patent Application and all corresponding patent applications, all divisional, continuation, continuation-in-part, reissue, reexamination, and any additional patent applications which claim priority to the aforesaid Patent 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: April 1, 2009.
(date of filing)

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 20th day of April 2010.

Harsh M. Trivedi
Harsh M. Trivedi

Address: 30 Burniston Court
Hillsborough, NJ 08844 US

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 20 day of April 2010 before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Christine E. Briscoe
NOTARY PUBLIC
CHRISTINE E. BRISCOE
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
I.D. # 2382679
Commission Expires 2/24/2014

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 20th day of April 2010.

D. Miksa
Davide Miksa

Address: 4993 Mead Drive
Doylestown, PA 18901

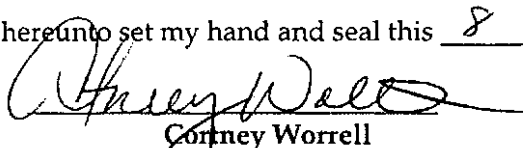
State of New Jersey
County of Middlesex

On this 20 day of April 2010 before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Christine E. Briscoe
NOTARY PUBLIC

CHRISTINE E. BRISCOE
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
I.D. # 2382679
Commission Expires 2/24/2014

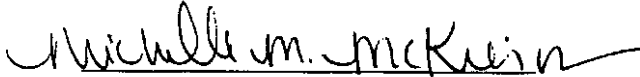
IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 8 day of July 2010

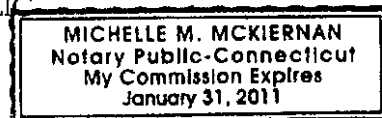

Courtney Worrell

Address: 705 West Road
Salem, CT 06420-3509

State of Connecticut
County of New Haven

On this 8th day of July 2010 before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.


NOTARY PUBLIC



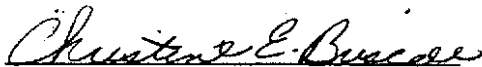
IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 18 day of May 2010.

Chanda Macias

Address: 59 Victoria Drive
Somerset, NJ 08873

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 18 day of May 2010 before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.


NOTARY PUBLIC

CHRISTINE E. BRISCOE
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
I.D. # 2382679
Commission Expires 2/24/2014

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 12th day of April 2010

Tao Xu

Address: ~~41 Jernee Drive~~ 160 Ping St.
East Brunswick, NJ 08816 East Brunswick, NJ
02466

State of
County of

On this 12th day of April 2010, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.



IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 21 day of April 2010

Ying Yang

Address: 49 Chesapeake Road
Monmouth Junction, NJ 08852

State of New Jersey
County of Middlesex

On this 21 day of April 2010, before me, a Notary Public in and for the State and County aforesaid, personally appeared the above signatory, known to me to be the person of that name, who executed the foregoing instrument in my presence.

Christine E. Briscoe
NOTARY PUBLIC

CHRISTINE E. BRISCOE
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
I.D. # 2382679
Commission Expires 2/24/2014

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 22 day of April 2012.

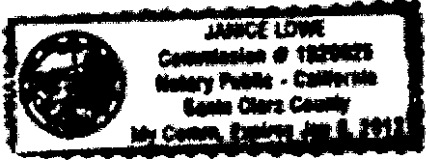


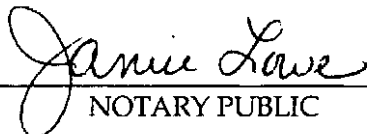
Yanan Hu

Address: 135 Rio Robles E, Unit 418
San Jose, California 95134

State of California
County of Santa Clara

On this 22 day of April 2012 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

65

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

APOSTILLA

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

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

Certificado

5. en Trenton, New Jersey
6. el 14 de julio de 2011
7. por Andrew P. Sidamon-Eristoff, Tesorero de Estado
8. No. A431487
9. Sello/timbre

10. Firma

(Firma)

Hay un sello que dice:
EL GRAN SELLO DEL ESTADO DE NEW JERSEY

Certificado Número: 121016768
Verifique este sello en línea en
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

8024-00-CO-01-OC

Yo, Michele Konrad de COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, por la presente declaro que la copia anexa es una fotocopia verdadera de la cesión de la solicitud de patente internacional No. PCT/US2009/039167 presentada el 01 de abril de 2009.

(firma)

Michele Konrad
Asistente Legal Senior - Patentes
Colgate-Palmolive Company

Suscrito y jurado ante mi este 05 de julio de 2011.

(firma)

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

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

CESIÓN

CONSIDERANDO QUE NOSOTROS, **Harsh M. Trivedi, Davide Miksa, Cortney Worrell, Chanda Macias, Tao Xu, Ying Yang y Yanan Hu** (referidos abajo como CEDENTES) residentes respectivamente como se establece mas adelante, hemos hecho una invención para la cual se presentó una solicitud para Título de Patente de los Estados Unidos en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos, bajo el serial No. PCT/US2009/039167 el 01 de abril de 2009, titulada UN MÉTODO PARA PROPORCIONAR AL MENOS UN COMPUESTO DERIVADO DE MENTOL COMO AGENTE ACTIVO ORAL Y SISTÉMICO; y

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

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

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

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

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

Esta Cesión es efectiva desde: Abril 1, 2009
(fecha de presentación)

Expediente de abogado No. 8024-00-OC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 20 de abril de 2010.

(firma)

HARSH M. TRIVEDI

Dirección: 30 Burniston Court
Hillsborough, New Jersey 08844 US

Estado de New Jersey

Condado de Middlesex

El 20 de abril de 2010, ante mi, un Notario Público en y para el Estado y Condado antes mencionados, compareció personalmente el arriba firmante, a mi saber la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

(firma)

NOTARIO PÚBLICO

Hay un sello que dice:

CHRISTINE E. BRISCOE

Notario Público de New Jersey

Identificación No. 2382679

Mi Comisión vence el 24 de febrero de 2014

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 20 de abril de 2010.

(firma)

DAVIDE MIKSA

Dirección: 4993 Mead Drive
Doylestown, PA 18901

Estado de New Jersey

Condado de Middlesex

El 20 de abril de 2010, ante mi, un Notario Público en y para el Estado y Condado antes mencionados, compareció personalmente el arriba firmante, a mi saber la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

(firma)

NOTARIO PÚBLICO

Hay un sello que dice:

CHRISTINE E. BRISCOE

Notario Público de New Jersey

Identificación No. 2382679

Mi Comisión vence el 24 de febrero de 2014

Expediente de abogado No. 8024-00-OC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 08 de julio de 2010.

(firma)
CORTNEY WORRELL
Dirección: 705 West Road
Salem, CT 06420-3509

Estado de Connecticut
Condado de New Haven

El 08 de julio de 2010, ante mi, un Notario Público en y para el Estado y Condado antes mencionados, compareció personalmente el arriba firmante, a mi saber la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

(firma)
NOTARIO PÚBLICO

Hay un sello que dice:
MICHELLE M. MCKIERNAN
Notario Público - Connecticut
Mi Comisión vence el 31 de enero de 2011

Expediente de abogado No. 8024-00-OC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 18 de mayo de 2010.

(firma)
CHANDA MACIAS
Dirección: 59 Victoria Drive
Somerset, NJ 08873

Estado de New Jersey
Condado de Middlesex

El 18 de mayo de 2010, ante mi, un Notario Público en y para el Estado y Condado antes mencionados, compareció personalmente el arriba firmante, a mi saber la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

(firma)
NOTARIO PÚBLICO

Hay un sello que dice:
CHRISTINE E. BRISCOE
Notario Público de New Jersey
Identificación No. 2382679
Mi Comisión vence el 24 de febrero de 2014

Expediente de abogado No. 8024-00-OC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 12 de abril de 2010.

(firma)
TAO XU
Dirección: 160 Pine Street
Newton, MA 02466 US

Estado de
Condado de

El 12 de abril de 2010, ante mi, un Notario Público en y para el Estado y Condado antes mencionados, compareció personalmente el arriba firmante, a mi saber la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

(sello)
NOTARIO PÚBLICO

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 21 de abril de 2010.

(firma)
YING YANG
Dirección: 49 Chesapeake Road
Monmouth Junction, NJ 08852

Estado de New Jersey
Condado de Middlesex

El 21 de abril de 2010, ante mi, un Notario Público en y para el Estado y Condado antes mencionados, compareció personalmente el arriba firmante, a mi saber la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

(firma)
NOTARIO PÚBLICO

Hay un sello que dice:
CHRISTINE E. BRISCOE
Notario Público de New Jersey
Identificación No. 2382679
Mi Comisión vence el 24 de febrero de 2014

Expediente de abogado No. 8024-00-OC

EN TESTIMONIO DE LA CUAL, he puesto mi firma y sello el 22 de abril de 2010.

(firma)
YANAN HU
Dirección: 135 Rio Robles E, Unit 418
San Jose, California 95134

Estado de California
Condado de Santa Clara

El 22 de abril de 2010, ante mi, un Notario Público en y para el Estado y Condado antes mencionados, compareció personalmente el arriba firmante, a mi saber la persona de ese nombre, quien ejecutó el instrumento anterior en mi presencia.

(sello)
NOTARIO PÚBLICO

Hay un sello que dice:
JANICE LOWE
Comisión No. 1029825
Notario Público – California
Condado de Santa Clara
Mi Comisión vence el 08 de junio de 2012

FROM : BRIGARD Y CASTRO

PHONE NO. : 3802700

OCT. 29 2001 01:09PM P2

Brigard & Castro

PODER

SANTA FE DE BOGOTA - COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We)

domiciliado(s) en

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

Nombrémosl a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

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

de Santafé de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseññas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cuálesquiera 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.

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.

A este efecto, lo(s) facultamos 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 a efecto indicado y tomar todas las medidas que creveren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

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 any kind of document and valuables, giving the corresponding release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and to take all measures that they may deem pertinent for the safeguard of my (our) interest(s) with all the necessary legal powers.



Este poder comprende la facultad de ratificar, 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.

This power includes the faculty to ratify or confirm, 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.

Orogado y firmado en

Granted and signed in New York, N.Y.

hoy de

VICE PRESIDENT & ASSOCIATE GENERAL COUNSEL
TRADEMARK

this OCT 29 2001 day of 2001

Firma

Signature

Nombre

Name

SCOTT E THOMPSON

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

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

de

Sociedad legalmente constituida para un periodo 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.

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

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.

Notario Público (sello)

Notary Public (Seal)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

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

Hoy de de de , compareció(eron)
ante mí

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

Notario Público (sello)

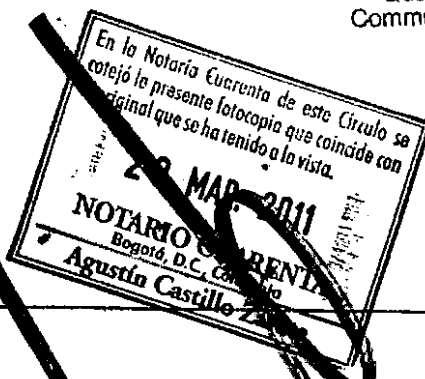
On this OCT 29 2001 day of of
personally appeared before me

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)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BY
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
CLERK
NEW YORK
COUNTY

252373 Form 1

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

Rosie S. Dizon

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

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

OCT 30 2001

FEE PAID \$3.00

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

En la Notaría
cotejó la
el original con la
fotocopia de este Circulo se
ha tenido a la vista.
29 MAR. 2011
NOTARIO CUARENTA
Bogotá, D.C., Colombia
Augusto Castillo Zárate

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**

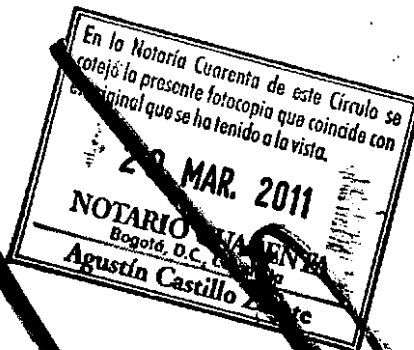
Certified

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

04135595.RSL (REV. 2/3/98)



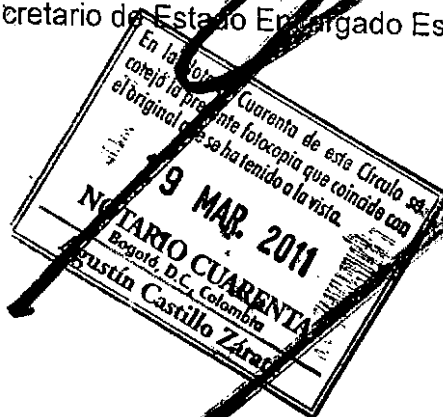
APOSTILLE

(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



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 firma es genuina.

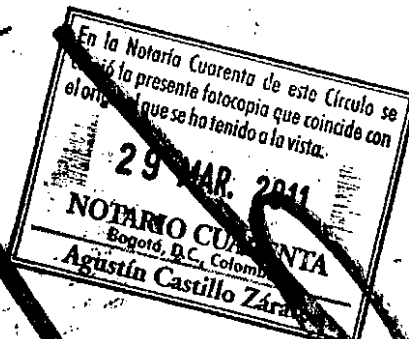
COMO TESTIGO DE LO MISMO, he fijado al presente mi firma t mi sello oficial este

30 de Octubre de 2001

TARIFA PAGADA \$3.00

(Firma)

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





GAVIRI A

ORGANIZACIÓN ELECTORAL
REGISTRADURIA 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 9995
País: COLOMBIA Departamento: CUNDINAMARCA Municipio: BOGOTÁ Corregimiento o Inspección de Policía: D.C. NOTARIA 32.					

Datos del insueto

Apellidos y nombres completos: CASTRO DUQUE RAMIRO

Documento de identificación (Clase y número): C.C. No. 170322 DE BOGOTÁ

Sexo (en Letras): 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: Año 2004 Mes 10 Día 30 Hora 04:10 PM Número de certificado de defunción A- 2094375.

Presunción de muerte: Juzgado que profiere la sentencia: Fecha de la sentencia: Año Mes Día

Documento presentado: Autorización judicial Certificado Médico ☒ Nombre y cargo del funcionario: ANDRES DIAZ 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:

Segundo testigo

Apellidos y nombres completos:

Documentos de identificación (Clase y número):

Firma:

Fecha de inscripción

Año 2004 Mes 11 Día 02

Nombre y firma del funcionario que autoriza: BLANCA LUCIA VALLEJO RESTREPO

NOTARIA

PADRES: ALFONSO CASTRO ESPACIO PARA NOTAS
MERCEDES DUQUE

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

OTARIA 32

IRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

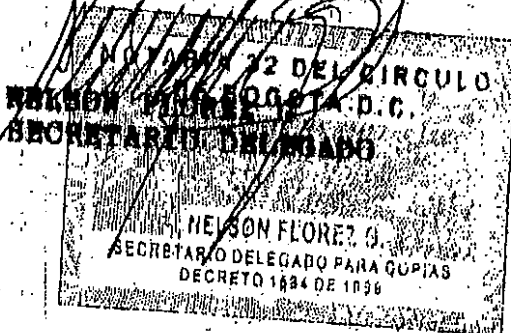
German Eleazar Moreno L.
Notario

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 indicativo número: 55.622.41.....

que expido en la ciudad de Bogotá D.C., hoy 17 NOV 2004.....





No. 11-114790- -00000-0000

Fecha: 2011-09-06 16:38:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	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 ☐	